Einfluß des Stillens auf die geistige Entwicklung bei connataler Hypo- oder Athyreose

Annemarie Girg

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547028_0022

AUS DER HAUNERSCHEN KINDERKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. K. Betke

Einfluß des Stillens auf die geistige Entwicklung bei connataler Hypo- oder Athyreose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Annemarie Girg
Eichelschwang

München 1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Butenandt
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Betke
Dekan:	Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Juni 1981

UNIV. LEIDEN BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

MEINEN ELTERN IN DANKBARKEIT

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	5
II.	LITERATURÜBERSICHT	6 - 24
	1. Wirkungen der Schilddrüsenhormone	6 - 7
	2. Funktionelle Entwicklung der Drüse	7 - 8
	3. Ursachen der Hypothyreose und Einteilung in bestimmte Formen	8 - 9
	4. Die klinischen Auswirkungen der Hypothyreose	10 - 14
	5. Gestörte Hirnreifung durch Schilddrüsenhormonmangel und daraus resultierende Intelligenzschäden	15 - 17
	6. Intelligenzentwicklung	18 - 22
	7. Muttermilch, eine Schilddrüsenhormonquelle?	23 - 24
III.	UNTERSUCHUNGSGUT, TESTMATERIAL UND METHODIK	25 - 33
	1. Stichprobe	25 - 26
	2. Testmaterial	27 - 32
	3. Zur Methodik	33
IV.	ERGEBNISSE	34 - 56
V.	DISKUSSION	57 - 70
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	71
	Anhang: Tabelle 3	72 - 73
	Literaturverzeichnis	75 - 81

I. E I N L E I T U N G

Es ist allgemein bekannt, daß die congenitale Hypothyreose, eine der häufigsten endokrinen Erkrankungen im Kindesalter, beim Kleinkind eine schwere Beeinträchtigung körperlicher Funktionen und irreparable Schäden der geistig-seelischen Entwicklung verursacht.

Ebenso ist aber erwiesen, daß eine frühe Diagnose und angemessene Schilddrüsenhormon-Substitutions-Therapie die intellektuellen Leistungen von Kindern mit connataler Hypofunktion der Thyreoidea verbessert und oft den angeborenen Fähigkeiten sehr nahe bringt. Vor allem Collip et al (1965), Raiti et al (1971) und Klein et al (1972) haben getrennt Beweismaterial dafür geliefert, daß die geistige Prognose ausgesprochen günstig beeinflußt werden kann, wenn mit der Behandlung bereits vor dem 3. Lebensmonat begonnen wird.

Doch leider ist die Diagnosestellung in diesen frühen postnatalen Wochen und Monaten wegen relativer Symptomarmut oder auch nur unspezifischen Merkmalen erschwert und oft lange verzögert. Da in der Bundesrepublik aus verschiedensten Aspekten noch kein allgemeines Screening für Neugeborenen-Hypothyreose eingeführt wurde, sei hier auf andere neuere Untersuchungsergebnisse hingewiesen. Jüngste Forschungsberichte von Tenore et al (1977) und Sack et al (1977) lassen vermuten, daß auch menschliche Muttermilch eine signifikante exogene Quelle für Schilddrüsenhormon darstellt. Wenn Muttermilch ausreichend Thyreoidhormon zur Verfügung stellen kann und den hypothyreoten Neugeborenen bis zu einem gewissen Grad Schutz gegen frühe und späte Manifestationen der Krankheit verleiht, könnte Stillen als ein Modell für die Einführung einer Therapie innerhalb der 1. Lebenswoche betrachtet werden. (55)

Ich habe mir, um diesen Fragenkomplex näher zu untersuchen, die Aufgabe gestellt, den Einfluß des Stillens auf die geistige Entwicklung von Kindern mit connataler Hypo- und Athyreose zu prüfen.

II. LITERATURÜBERSICHT

Die erste bedeutende wissenschaftliche Beobachtung über die Hypothyreose wurde wahrscheinlich von Paracelsus gemacht, der im Jahre 1603 eine Beschreibung über den Zusammenhang von Kretinismus und endemischen Kropf unter dem Titel "De Generatione Stultorum" publizierte. (Garrison (1929) zitiert in 1).

Seit dieser Zeit hat sich das Wissen über diese Krankheit durch ungezählte Forschungsergebnisse sehr geweitet. Aus der zur Verfügung stehenden Literatur sei zunächst die Schilddrüsenhormonwirkung auf den Organismus beschrieben, da sie für das richtige Verständnis der Schilddrüsenunterfunktion bedeutsam erscheint. Nachfolgend werden die funktionelle Entwicklung der Drüse und ihre Störung mit den Folgewirkungen dargestellt.

1. Wirkungen der Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüsenhormone beschleunigen als körpereigene Stoffe die meisten biologischen Prozesse und spielen eine wichtige Rolle sowohl in der Regulierung des Gewebsmetabolismus als auch bei allen Reifungs- und Differenzierungsvorgängen. Das normale Körperwachstum hängt von einer regulären Versorgung mit Thyroidhormon ab. Trotz normaler Wachstumshormonausschüttung aus der Hypophyse würde bei einem Defizit an Schilddrüsenhormon die Differenzierung von Skelett und Nervensystem soweit gehemmt bzw. gestört, daß ein dysproportionierter Minderwuchs die Folge wäre. Hier spielt das Schilddrüsenhormon die Rolle eines unentbehrlichen Reifungsfaktors (1/38). Bei Warmblütern steigern die Schilddrüsenhormone die Sauerstoffaufnahme fast aller Gewebe (18) und bewirken eine Zunahme der Hitzeproduktion und der Stoffwechselintensität (38).

Sie haben auch einen direkten Einfluß auf das sich entwickelnde Nervengewebe (12). Am augenscheinlichsten ist die Wirkung an der Metamorphose der Amphibien zu sehen, die mit einer Reorganisation von Nervengewebe verbunden ist. Ohne Schilddrüsenhormone könnten sich die unreifen Larvenphasen nicht in reife Tierformen transformieren (1).

2. Funktionelle Entwicklung der Drüse

Die Schilddrüse spielt wahrscheinlich in der fetalen Entwicklung keine bedeutende Rolle. Es ist anzunehmen, daß sie in der frühen Entwicklung nicht unter der Kontrolle der hypothalamisch-hypophysären Zentren steht. Erst zu einem späteren Zeitpunkt scheint sie für die Schilddrüsen-stimulierenden Hormone sensitiv zu werden. Jedoch gegen Ende des intrauterinen Lebens und während der neonatalen Periode ist eine funktionsfähige Schilddrüse ohne Zweifel für eine optimale Heranreifung des Kindes von höchster Bedeutung (47).

Die fetale menschliche Schilddrüse fängt etwa um die 12. Woche an, Jod zu speichern und ab der 18. bis 20. Schwangerschaftswoche ist das Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-System funktionsfähig, sodaß die Schilddrüsenhormone Thyroxin und Trijodthyronin synthetisiert werden können. Über das Ausmaß der fetalen Schilddrüsenhormon-Produktion ist noch nichts bekannt. Die embryonale Entwicklung der Schilddrüse ist TSH-unabhängig. Nach dem 3. Monat beginnt der Fetus jedoch TSH (Thyreoideastimulierendes Hormon des Hypophysenvorderlappens) zu bilden und reguliert damit seine eigene Schilddrüsen-Funktion. Die zeitgerechte Reifung des Hypothylamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Systems ist für die Entwicklung des Fetus und für die extrauterine Adaptation des Neugeborenen bedeutungsvoll. Die mütterliche und fetale Hypophysen-Schilddrüsenachse arbeiten nämlich voneinander unabhängig und mütterliches thyreotropes Hormon kann die Placenta nicht durchdringen (35/25).

Dagegen besteht eine minimale diaplazentare materno-fetale Passage von Thyroxin, die aber offensichtlich nicht ausreichend ist, um den Fetus zu schützen (42/54).

3. Ursachen der Hypothyreose und Einteilung in bestimmte Formen

Wenn aufgrund von Bildungsanomalien in der fetalen Entwicklungszeit das Schilddrüsenparenchym ganz oder teilweise fehlt, das Gewebe minderwertig ist oder auch wegen angeborener Enzymdefekte keine ausreichende Schilddrüsenhormonbildung möglich ist, wird je nach Schwere der Störung ein typisches Krankheitsbild entstehen.

Die möglichen Ursachen der Hypothyreose sind in der nachfolgenden Tabelle stichwortartig aufgeführt. Das Schema teilt die Hypothyreosen in primäre und sekundäre Formen. Es ist anzumerken, daß in dieser Studie nur primäre, kongenitale Formen der Schilddrüsenunterfunktion untersucht werden.

Einteilung der Hypothyreosen (Schema nach KÖNIG-PRADER, modifiziert nach 18,48,1,2,54,43, und 31)

3.1 Primäre Hypothyreosen

3.1.1 Kongenitale Formen

a) morphologische Entwicklungsstörungen

Ektopie (an normaler Stelle ist kein Schilddrüsengewebe nachweisbar, z. B. fehlender Descensus - Zungengrundstruma)

Hypoplasie (mangelhafte Ausbildung der Drüse)

Athyreose: 1. Aplasie (vollständiges Fehlen von funktionstüchtigem Gewebe)

2. Destruktion des ursprünglich angelegten Gewebes

b) genetisch bedingte Störungen der Hormonsynthese

Störungen der Jodidakkumulierung und der Jodoxydation,

defekter Kopplungsmechanismus (Monojodtyrosin und Dijodtyrosin können nicht in T3 und T4 überführt werden),

Bildung pathologischer Jodproteine,

fehlerhafte Dejodierung der Jodtyrosine,

gestörte organische Bindung des akkumulierten Jods

c)exogen bedingte Hypothyreosen (pränatal)

durch mütterliche Autoimmunisierung (5)

durch Thyreostatica in der Gravidität

durch Strahlenschäden durch Radiojodtherapie während der Schwangerschaft

durch intrauterine Infektion (Toxoplasmose ?)

durch endemischen Jodmangel in der Gravidität (31/25)

durch Zufuhr von zu großen Jodmengen während der Schwangerschaft

durch toxische Substanzen während des Fetallebens(1) (noch spekulativ und unbewiesen)

3.1.2. Erworbene Formen der Hypothyreose

a) Atrophie aus unbekannten Ursachen
b) Thyreoiditis (z.B. Hashimoto-Strumitis)
c) nach Strumektomie
d) Tumoren
e) Röntgenbestrahlung
f) nach Radiojod-Therapie

3.2 Sekundäre Hypothyreosen

(durch Versiegen der endogenen TSH-Produktion bei potentiell funktionstüchtiger Schilddrüse)

a) nach Hypophysen-Operationen
b) durch Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz
c) durch Morbus Sheehan
d) durch chromaffines Adenom (43) *

* bei Tumoren im Diencephalon (= tertiäre Hypothyreose) z.B. Craniopharyngeom

4. Die klinischen Auswirkungen der Hypothyreose

4.1 Äußere Merkmale

Die Ausprägung der Symptomatik bei kongenitaler Schilddrüsenunterfunktion hängt neben dem Grad der Hypothyreose auch von der Dauer der Schädigung sowie von individuellen Faktoren ab (1). Es darf aber keineswegs übersehen werden, daß auch Säuglinge mit Athyreose nach der Geburt noch völlig normal ausschauen können (35).
Oft sind nach den ersten Lebenstagen nur wenige, noch uncharakteristische Symptome vorhanden. Es vergehen Wochen und Monate, bis es zum vollerblühten Bild der Hypothyreose kommt (35).

Gewisse Hinweissymptome, deren Ursache ein pränatal bestehender Hormonmangel ist, sind eine verlängerte Schwangerschaftsdauer und ein erhöhtes Geburtsgewicht. Ungewöhnlich große Fontanellen und klaffende Schädelnähte weisen auf eine ossäre Reifungsverzögerung des Schädels hin und sollten sofort Verdacht erwecken (50/1).

Ebenfalls frühe und konstante Zeichen sind Trinkfaulheit, Schläfrigkeit und ein verlängerter Ikterus neonatorum, da infolge der Unreife der Leberenzyme Bilirubin nur verzögert gekoppelt und ausgeschieden wird. Die Trägheit der intestinalen Peristaltik führt zusammen mit der infolge Eßunlust geringen Nahrungsaufnahme und der Hypotonie der abdominalen Muskulatur zu einer hartnäckigen Obstipation. Das Neugeborene fällt auch häufig durch Lethargie, grobe Gesichtszüge und eine große, verdickte Zunge im meist offenen Mund auf. Die Ausbildung eines Nabelbruches ist ebenfalls nicht selten.

Im Laufe der Wochen nimmt das hypothyreote Kind immer mehr kretinhaftes Aussehen an. Die Haut wirkt blaß, durch eingelagertes Karotin auch gelblich, kühl, marmoriert und

auffallend trocken und schuppend. Weiterhin charakteristisch für das Krankheitsbild sind das spröde, leicht brechende Haar sowie der spärliche Haarwuchs und die tiefangesetzte Haargrenze. Die Muskulatur ist schlaff mit meist vermindertem Tonus; in seltenen Fällen kann er auch hyperton sein. Die bestehende Rectusdiastase läßt das Abdomen vermehrt vorwölben und der gesamte Unterleib wirkt ballonartig aufgetrieben. Eine breite, stumpfe Nase mit dem manchmal sattelförmig eingesunkenen Rücken und der dadurch scheinbar große Augenabstand mit den gedunsenen Lidern und die fliehende niedrige Stirn geben dem Gesicht einen pathognomischen stumpfen Ausdruck. Beiderseits des kurzen Halses finden sich oft schwammige supraklavikuläre Hautpolster, ebenso an den Hüften und Schulterblättern. Die normale Modellierung der Körperteile wird durch myxödematöse Einlagerungen in die Dermis verwischt. Die myxödematösen Verquellungen der Schleimhäute haben eine Behinderung der oberen Atemwege mit häufigen respiratorischen Infekten und manchmal eine Mittelohrschwerhörigkeit zur Folge. Ebenfalls auffallend sind die plumpen, zu kurz erscheinenden Extremitäten und die rauhe, heisere Stimme, die unkindlich tief klingen kann.

Die gesamten Lebensvorgänge wie Stoffwechsel, Blutbildung, Wärmeentwicklung, Bewegungen und Denkvorgänge sind verlangsamt und laufen sozusagen im Zeitlupentempo ab. Das macht sich in der Hypotonie, der Bradykardie und der verminderten Schwitzfähigkeit ebenso bemerkbar wie in der Stagnation des Wachstums und des verzögerten Zahndurchbruchs.
Im Kleinkindalter fallen die verzögerte statomotorische Entwicklung und die retardierte Sprachentwicklung auf. Später sind Gang und Haltung typisch; gebeugt in Hüfte und Knien gehen die Kinder plump und schwerfällig. (2/9/30/25/31/34/35/36/39/42/50/51/60/18)

4.2 Blutchemische Werte

Die äußeren Hypothyreosezeichen müssen zur Diagnosesicherung durch eine Reihe von Laborbefunden ergänzt und untermauert werden. Hier sind vor allem zu erwähnen das erniedrigte PBJ (proteingebundenes Jod, das das extrathyreoidale hormonale Jod-Kompartiment darstellt) (Normwert: 3,5 - 8 Gamma/100 ml), das erniedrigte Gesamt-Thyroxin (Normwert: 5,0 - 13,7 Gamma/100 ml), Hypercholesterinämie (im ersten Lebensjahr ist der Cholesterinspiegel allerdings noch nicht aussagekräftig), die evtl. mäßig erhöhte BKS, die hypochrome Anämie mit Monocytose und ein erniedrigter Grundumsatz.
Die alkalische Phosphatase im Serum ist niedrig, der Harnsäurespiegel, Kreatin-Phosphokinase, GOT und TSH erhöht. (9/34)

4.3 EEG-Veränderungen

Änderungen der zentralnervösen Aktivität als ein Ergebnis der Schilddrüsenunterfunktion spiegeln sich in EEG-Befunden wieder.
Amplitude und Frequenz der Potentialschwankung sind vermindert. Beim Neugeborenen-Kretin ist die Entwicklung der Schlafspindeln verzögert und unvollständig (46).
Schultz (1967) vertritt die Hypothese, daß die Funktionsstörung des Schlaf-EEG's ein Zeichen für die Störung in den thalamocorticalen synaptischen Verbindungen ist.
Das schmalere Frequenzspektrum der Hirnpotentiale und die verminderte korticale bioelektrische Energieproduktion in den höheren Frequenzen sind vereinbar mit der Hypothese, daß beim Kretin die intracorticalen Synapsen anatomisch nicht vorhanden und oder funktionell nicht aktiv sind (46).

4.4 Röntgenologische Befunde

Röntgenologisch können bei schweren Unterfunktionszuständen neben einem retardierten Knochenalter, keilförmige Deformierungen der ersten Lendenwirbel, Sellavergrößerung, epiphysäre Dysgenesien und ein verspäteter Schluß der Epiphysenfugen gesehen werden. Die Vielzahl der Veränderungen soll hier nicht näher aufgeführt werden. Der Reifungsrückstand des Skeletts ist so regelmäßig vorhanden, daß sein Fehlen bei kongenitaler Hypothyreose zu Zweifeln an der Diagnose berechtigt (34/38/45).

4.5 Psychopathologische Erscheinungen

Ein ungenügendes T3 und T4-Angebot an die Körperzellen bewirkt nicht nur Veränderungen des sichtbaren Habitus und der blutchemischen Werte, nein, auch Wesen und Intelligenz können aufs schwerste betroffen sein.

Die hervorstechendsten psychopathologischen Erscheinungen bestehen in Intelligenzdefekten, Antriebsstörungen, Gleichgültigkeit bis Stumpfheit. Die Einschränkung der geistigen Vitalität kann im Laufe der Zeit von Imbezilität bis zur Idiotie führen. E. Bleuler, zitiert in König (1968), sagt treffend: "Wird die Hypothyreose nicht frühzeitig behandelt, so führt der geistige Entwicklungsrückstand zu ungenügender Assimilation des Erfahrungsgutes und zu Ärmlichkeit der Assoziationsverbindungen, mit einem Wort, zur Oligophrenie."

Störungen der Sprachentwicklung wie Agrammatismus, Stottern und Wortfindungsstörungen werden auch noch nach längerer Substitutionsbehandlung im späteren Alter gefunden (20). Was das Wesen betrifft, so beschreibt es Pfaundler (1930) als scheu, unbeholfen und gutartig mit Ausnahme der hochgradig Schwachsinnigen, die zu Dysphorie und Mißlaunigkeit neigen (20).

Die charakteristischen affektiven Qualitäten, vorab die Gutmütigkeit und ein gewisser Gemütsreichtum mit Sinn für Humor, geben diesem an sich unspezifischen Schwachsinn eine eigene Prägung (teils wörtlich von M.P.König in Oberdisse (1962)).

Dieser kleinkindhafte Gesamtzustand, der durch die geistige und körperliche Retardierung zustande kommt, bildet trotz allem ein in sich geschlossenes Gefüge, ein harmonisches Ganzes (39).

Der angeführte Symptomenkomplex kann beträchtlich in Zusammensetzung und Ausprägung je nach der Schwere und Dauer des Schilddrüsenhormonmangels variieren.

5. Gestörte Hirnreifung durch Schilddrüsenhormonmangel und daraus resultierende Intelligenzschäden

Schwere Intelligenzdefekte und abnorme Verhaltensweisen wurden schon lange bei endemischen und sporadischen Schilddrüsenunterfunktionszuständen beobachtet und mit der Erkrankung in Beziehung gebracht. Doch erst in den letzten Jahren wurde durch gelenkte Tierversuche in den Laboratorien der zugrundeliegende Mechanismus auf zellulärer Ebene mehr und mehr aufgeklärt.

Heute weiß man, welche bedeutende Rolle die Schilddrüsenhormone während der kritischen Phase der Entwicklung des cerebralen Cortex und des Cerebellums spielen. Besteht während der Differenzierungszeit kein optimales Hormongleichgewicht, resultieren daraus cerebrale Störungen wie schwere Beeinträchtigung der intellektuellen Fähigkeiten und cerebelläre Dysfunktionen wie Ataxie, Adiadochokinese, Nystagmus und Intentionstremor (21).
Harnack (20) bezieht die Intelligenzschäden bei connataler Hypothyreose allein auf Hirnreifungsstörungen, die durch Mangel an Schilddrüsenhormon während der Zeit der intensivsten Hirnreifung verursacht werden. Die intensivste Hirnreifung ist nach Meinung zahlreicher Forscher in den letzten Fetal- und ersten postnatalen Monaten zu suchen (27). Die totale Zellzahl des Gehirns nimmt bis zum 5. Lebensmonat zu (Winick (1968), zitiert in 1). Auch Meng (1974) sieht das letzte Drittel der Schwangerschaft und die ersten Monate postpartal als die vulnerabelste Phase, was die Ausdifferenzierung des Gehirns betrifft. Vielleicht erstreckt sich die Zeit der Myelinisierung noch bis in das 2. Lebensjahr (22).

Der Effekt des Schilddrüsenhormonmangels auf das sich in Entwicklung befindliche Hirngewebe hängt davon ab, in welchem Entwicklungsstadium das Ereignis eintritt. Sind bereits wichtige Hirngebilde ausgereift, wird der Hormonman-

gel weniger schwerwiegende Reifungsdefekte hinterlassen. Man nimmt auch an, daß manche Vorgänge weniger hormonsensitiv sind als andere und die hochempfindlichen Gebilde in der Entwicklung deshalb auch mehr gehemmt werden als die hormonunabhängigeren. Daraus sind die schweren Dysfunktionen und Abnormitäten zu erklären

Eayrs (1964) zeigte in seinen Untersuchungen, daß Schilddrüsenhormonmangel eine Verzögerung der Reifungszeit angeborener Verhaltensstrukturen und eine später verminderte Lernfähigkeit bewirkt, die mit cerebraler Hypoplasie verbunden ist. Ebenso wurde gefunden, daß bei einer hypothyreoten Funktionsstörung die apikalen Dendriten vermindert und die axodendritischen Verknüpfungen der korticalen Ganglienzellen untereinander stark eingeschränkt sind (11). Die Myelinisierung der Axone ist verzögert und die Dichte des axonalen Netzwerks durch die gesamte corticale Schicht hindurch reduziert (3/13), womit auch die Wahrscheinlichkeit axodendritischer Interaktionen zwischen den Neuronen verringert ist. Der Metabolismus des Acetylcholins, einem wichtigen Neurotransmitter, wird durch eine reduzierte Aktivität der Acetylcholinesterase beeinträchtigt (56,zit. in 8). Sowohl diese Enzymstörung als auch die oben angeführte verzögerte Myelinisierung scheinen ihre Ursache in der verminderten Proteinsynthese durch Schilddrüsenhormonmangel zu haben (8).

Aus histopathologischen Befunden sind eine Reduktion der Zellzahl der Hirnrinde und eine erhöhte Packungsdichte der Neuronen infolge der reduzierten Zellgröße und Entwicklungshemmungen in der Bildung von Pyramidenzellen und deren Fortsätzen bekannt. Die Cerebralfunktion wird zusätzlich durch Gefäßstörungen um das Nervengewebe, wie vermehrte Kapillarpermeabilität, Kapillardilatation, Verminderung der Kapillarbettausdehnung und degenerative Gefäßveränderung beeinflußt (Lange (1944)/Zondek et al (1941), Kountz (1951), zitiert in Eayrs (1960)).

Diese angeführten Schäden, die die Hirnfunktion stark beeinträchtigen, sind wohl die morphologischen Korrelate für die späteren Intelligenzdefekte.

Die verzerrte corticale Zellschichtung und die mannigfach geschädigte Struktur sowie gestörte biochemische Abläufe beeinträchtigen die Erregbarkeit und die Erregungsleitung des Zentralnervensystems aufs schwerste. Man kann sich vorstellen, daß dadurch der sensorische Input genauso gestört ist wie die Weiterleitung, die Verarbeitung und Speicherung von Gedächtnisbildern.

6. Intelligenzentwicklung

Geistige Retardierung wurde als Zeichen der Schilddrüsenunterfunktion erkannt, solange die Krankheit bekannt ist. Gleichermaßen ist bekannt, daß ein Behandlungserfolg in Bezug auf die mentale Entwicklung sehr viel unbestimmter und unberechenbarer ist, als auf die körperliche Entwicklung (2). Eine Dosis, die normales somatisches Wachstum gewährleistet, muß nicht notwendigerweise für einen optimalen Verlauf der Intelligenzentwicklung ausreichend sein.

Die Formel, die J. H. Andersen (1975) für die mentale Prognose aufstellte, zeigt kurz und einleuchtend von wie vielen Faktoren die geistige Prognose abhängt.

Mentale Prognose =

$$\frac{\text{Alter bei Therapiebeginn} \times \text{adäquate Therapie} \times \text{Familiärer IQ} \times \text{sozioökonomischer Status}}{\text{Schilddrüsendefekt} \times \text{Verzögerung der Therapie}}$$

Viele Studien, vor allem die neueren Datums, kommen zu ähnlichen Ergebnissen, andere wiederum leiten teilweise konträre Ansichten und Ursachen ab, wie es in der nachfolgenden Literaturübersicht angedeutet wird.

Die neueren Untersuchungen von Zabransky et al (1975), Klein et al (1972), Raiti and Newns (1971) und Man et al (1963) an Kindern mit connataler Hypothyreose stimmen darin überein, daß sich das Alter bei Therapiebeginn, Beginn und Ausmaß der Schilddrüsenschädigung sowie Güte der Substitutionsbehandlung mit Schilddrüsenhormonen als die wichtigsten Parameter für die geistige Entwicklung erwiesen.

Lazar und Nobel (1924) berichteten über 6 Hypothyreosefälle und schlossen nach der Anwendung verschiedener Tests, daß die geistige Prognose umgekehrt zum Alter des Krankheitsbeginns und direkt zur Intensität und Regelmäßigkeit der Schilddrüsentherapie korreliert.

Collip et al (1965) beobachteten 71 Kinder durchschnittlich 6,4 Jahre lang. Sowohl das Alter, mit welchem die Schilddrüsenhormon-Medikation begonnen wurde als auch die Menge des Schilddrüsenhormon-Extraktes hatten bezeichnende Wirkung auf die geistige Entwicklung der untersuchten Kinder.

Nach den Ergebnissen von Collip et al (1965), Klein et al (1972) sowie Mäenpää (1972) hatten die hypothyreoten Patienten, die vor dem 3. Lebensmonat behandelt wurden, einen signifikant höheren IQ-Durchschnitt als jene, die erst später der Behandlung zugeführt wurden. Smith, Blizzard and Wilkins (1957) berichten, daß ungefähr 45 % der athyreoten Patienten, die vor dem 6. Lebensmonat therapiert wurden, eine normale geistige Leistungsfähigkeit erreichten.

Nach den Untersuchungsberichten von Talbot et al (1952) erreichen nur ungefähr 1/4 der Patienten, die vor dem 2. Lebensjahr Zeichen der Schilddrüseninsuffizienz entwickeln, einen Intelligenzquotienten über 80.

Harnack (1960) findet nur zum Teil eine Abhängigkeit der Behandlungsresultate vom Zeitpunkt des Therapiebeginns und erklärt die nur mäßige Korrelation damit, daß Kinder mit deutlichen Frühsymptomen eher zum Arzt gebracht werden, als die milderen Fälle. Ebenso konnten Radwin et al (1949) eine direkte Beziehung zwischen der geistigen Entwicklung der Patienten und Beginn und Adäquatheit der Behandlung nicht bei allen Patienten klar beweisen.

Gesell et al (1936), zitiert in 2, meinten, daß die endgültige Prognose nicht so sehr vom Alter und Reifegrad des Patienten bei Behandlungsbeginn als vielmehr vom physiologischen Leistungsvermögen und der verborgenen Kraft des neuro-endocrinen Systems abhängt.

Goodkind and Higgins (1941) glauben nicht, daß eine frühe adäquate Therapie den entscheidenden Faktor für geistige Leistung darstellt. Ihre Alternativhypothese deutet an, daß die irreversiblen Defekte, die viele Kretinen zeigen, Ergebnisse congenitaler Abnormitäten sind, die zur gleichen Zeit wie die primäre Schilddrüsen-Insuffizienz entstehen, aber nicht unbedingt damit zusammenhängen.

Eayrs (1964) beweist anhand von Tierversuchen, daß die Reversibilität der Thyroidektomie bei Geburt direkt mit dem Alter, an dem die Therapie beginnt, korreliert. Er demonstrierte an cretinoiden Ratten, daß alle Abnormitäten der cerebralen Morphologie, corticale elektrische Aktivitäten und Verhaltensweisen, die mit congenitaler Hypothyreose verbunden sind, entweder vollständig oder teilweise zurückgebildet wurden, wenn mit der Therapie vor dem 24. Lebenstag begonnen wurde. Wenn jedoch die Hypothyreose erst nach dem 24. Lebenstag produziert wurde, entwickelten sich nur unerhebliche morphologische Folgen und alle anderen Abnormitäten waren vollständig reversibel. Es muß also, nach den Ergebnissen zu urteilen, zu einem gewissen Zeitpunkt des Lebens die Hirnentwicklung entweder abgeschlossen oder so weit fortgeschritten sein, daß durch eine evtl. hypothyreote Stoffwechsellage keine schwerwiegenden Defekte mehr entstehen könne.

Diese These wird auch durch die Berichte von Smith et al (1957) unterstützt. Eindeutig zeigen sie die Beziehung zwischen früh auftretender schwerer Hypothyreose und später sich manifestierenden milderen Formen der Schilddrüsenunterfunktion zur Intelligenzentwicklung. Bei den schweren früh auftretenden Symptomen erreichten von 79 Patienten nur 15 % einen IQ von 90 oder mehr und 41 % waren schwer retardiert. Wogegen von 17 Patienten, bei denen sich die Hypothyreose erst nach dem 2. Lebensjahr entwickelte 76 % einen IQ von 90 oder darüber erarbeiten konnten und nur ein Patient eine schwere geistige Retardierung aufwies.

Auch andere Autoren berichten, daß Kinder, die erst nach dem 2. Lebensjahr eine Hypothyreose erwarben, nach suffizienter Therapie offensichtlich keine irreversiblen geistigen Schäden davontrugen (49).
Das läßt den Schluß zu, daß die nicht behandelte Hypothyreose um so schwerere cerebrale Schäden setzt, je früher sie zum Ausbruch kommt (49), und daß ernste geistige Retardierung des hypothyreoten Kindes eine Folge von Hormonmangel in frühester Kindheit ist, wenn sich das Gehirn einer rapiden Entwicklung und Myelinisierung unterzieht (33/60).

In einem bestimmten Prozentsatz vermag auch frühe adäquate Therapie keine normalen geistigen Fähigkeiten hervorzubringen (37/18/41).
Da Schilddrüsenhormon schon intrauterin für eine normale Hirnentwicklung erforderlich ist, könnte bei einer pränatalen Hypothyreose mit cerebraler Fehlentwicklung in utero trotz frühestem Therapiebeginn eine geistige Retardation nicht verhindert werden (33/35). "Fehlt jegliche eigene Hormonproduktion, so kann die beste und frühzeitigste postnatale Hormontherapie eine Oligophrenie nicht verhindern"(König,1968).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die neueren Literaturberichte gegen die Meinung sprechen, geistige Retardierung und angeborener Hypothyreoidismus seien beziehungslose Krankheiten, die mehr oder weniger zufällig bei ein und demselben Patienten auftreten können. Übereinstimmend wird betont, daß bei connataler Hypothyreose so früh wie nur möglich mit Schilddrüsenhormontherapie zu beginnen, um noch zu retten, was zu retten ist.
Da die Hirnentwicklung auch noch nach der Geburt wesentliche Stadien durchläuft, sollte bei connataler Hypothyreose in der Säuglingszeit jede Verzögerung der Substitutionstherapie vermieden werden.

Wenn nun menschliche Muttermilch genügend Schilddrüsenhormon enthält, um schwerste Schäden zu verhindern oder wenigstens zu mildern, dann könnten gestillte Kinder als ein Modell für die Einführung der Therapie innerhalb der 1. Lebenswoche betrachtet werden (55). Unter dieser Annahme ist es möglich alle Literaturangaben, die die Bedeutung eines frühen Therapiebeginns zur Erreichung einer einigermaßen normalen Intelligenz hervorheben, in dieser Studie auch auf das Stillen zu beziehen.

7. Muttermilch, eine Schilddrüsenhormonquelle?

Ein Auszug aus der Anamnese von Lazar und Nobel (1924) zeigt den Effekt des Stillens auf die verzögerte Symptombildung bei einem hypothyreoten Säugling: "Fünfte normale Geburt, 4 Monate Brust, während der Brusternährung gute Nahrungsaufnahme, war lebhaft, rosig und scheinbar ganz normal. Nach der Abstillung Appetitlosigkeit, wurde zunehmend stiller und teilnahmsloser, war obstipiert. Die Haut wurde gelbgrau, rauh und weit, Hände und Füße kalt und blau. Stimme tief und gröhlend."

Pfaundler (1930): "Von speziell pädiatrischem Interesse ist der Umstand, daß während des intrauterinen Lebens- und vielleicht während der extrauterinen Abhängigkeitsperiode - Ausfall der Schilddrüsenfunktion beim Kind durch Leistung der mütterlichen Drüsen ersetzt werden kann - aber wohl auch umgekehrt. Es werden die wirksamen Bestandteile des Drüsensekrets zweifellos durch die Plazenta übertragen - vielleicht auch durch die Milchdrüse - und gelangen auf solchen Wegen nutzbringend in den kindlichen Organismus."

Die ersten Hypothyreosezeichen, zum Beispiel Stagnieren des Längenwachstums, werden bei Kindern, die mit Flaschennahrung ernährt werden, durchschnittlich nach den ersten Tagen und Wochen, bei Brustkindern nach den ersten Monaten bemerkt (39). Offensichtlich können bei gestillten Kindern die klinischen Symptome der Hypothyreose maskiert werden; auf diese Weise wird die Diagnose des Syndroms verzögert.

Ob ein athyreotes Kind durch frühestmögliche suffiziente Behandlung (z.B. durch Stillen) eine vollkommene Wiederherstellung erfahren könnte, ist bis jetzt nicht bewiesen. Untersuchungen von Tenore et al, Philadelphia, lassen vermuten, daß menschliche Milch genügend Schilddrüsenhormone liefern könnte, um bei congenitaler Hypothyreose eine Milderung zu bewirken.

Während der ersten Laktationsmonate scheint in der Muttermilch ausreichend Thyroxin zu sein, um schwerste Entwicklungsstörungen im Gehirn zu verhüten. Nicht-gestillte Kinder hatten später im Vergleich zu vollgestillten schwerere Intelligenzdefekte und häufiger neurologische Schäden, auch wenn die Substitutionstherapie bei den gestillten hypothyreoten Kindern verzögert begonnen wurde (55). Tennore et al berichteten sogar, daß bei Brustkindern das Wachstum aufhörte, wenn auf künstliche Babynahrung umgestellt wurde und daß sich das Knochenalter zur Zeit der Diagnose, mit dem Alter, an dem abgestillt wurde, deckte.

Auch Sack und Amado (1977) heben die Muttermilch als wichtige Thyroxinquelle hervor. Diese Forscher aus Israel untersuchten die Thyroxinkonzentrationen von 19 gesunden Müttern zwischen dem 3. und 165. Tag postpartum. Ihre Daten lassen vermuten, daß die menschliche Milch eine signifikante Quelle von T 4 für das Neugeborene darstellen kann. Die Studien zeigen, daß die Thyroxin-Konzentration in der 1. Woche nach der Geburt niedrig ist (ungefähr 0,4 ug/100 ml), um dann in den folgenden 5 Wochen durchschnittlich bis auf 4,3 ug/100 ml anzusteigen. (Die durchschnittliche Thyroxinkonzentration steigt zwischen 8. und 48. Tag bis auf 4,27 $\pm$ 0,50 ug/100 ml und fällt auf 1,11 $\pm$ 0,25 ug/100 ml nach 50 Tagen postpartum.) Dies läßt den Schluß zu, daß die laktierende Mutter 40 - 50 ug T4 pro Tag sezernieren kann, was ungefähr der therapeutischen Dosis entspricht, die für das hypothyreote Kind empfohlen wird (44).

Muttermilch enthält jedoch außerdem noch Jod in 20 - 30 fach höherer Konzentration als das Mutterplasma (52). Jod wird im Brustgewebe aktiv konzentriert und dann in menschlicher und tierischer Milch sezerniert (40, zitiert in 44). Inwieweit Jod für die kindliche Entwicklung benötigt wird, wurde noch nicht genügend erforscht.

III. UNTERSUCHUNGSGUT, TESTMATERIAL UND METHODIK

1. Stichprobe

Vom Oktober 1977 bis Sommer 1978 konnten aus der Gesamtklientel von N = 69 Kindern mit connataler Hypothyreose, die im Archiv der Universitätskinderklinik München geführt werden, insgesamt N = 52 Kinder nach oft zweimaliger Einladung für diese Studie gewonnen werden. Die Tatsache, daß nicht sämtliche im Archiv geführten Kinder mit connatalen Hypo- oder Athyreosen in der Stichprobe repräsentiert sind, geht teils darauf zurück, daß die Eltern aus dem früheren Einzugsgebiet fortzogen, keine Lust und Zeit hatten, auch noch zwischen den festgesetzten Routineuntersuchungen in der Klinik zu erscheinen oder wegen zunehmendem Alter der Kinder den Kontakt mit der Klinik bereits seit längerem abgebrochen hatten.

Das Patientengut dieser Studie wurde nach folgenden Kriterien ausgewählt:
Die Krankengeschichten der einzelnen, als hypothyreot geführten Patienten wurden nochmals sorgfältig überprüft, um nur eindeutige congenitale Hypothyreosen ohne Struma für die Studie zu gewinnen. Waren zusätzlich zur angeborenen Schilddrüsenunterfunktionsstörung cerebrale Anfallsleiden oder andere Krankheiten vorhanden, die auf die intellektuelle Entwicklung unter Umständen einen negativen Einfluß haben könnten, wurden diese Fälle nicht in die Studie aufgenommen.

Die Diagnosen basierten in den meisten Fällen auf laboratoriumstechnischen Daten wie erniedrigtes PBJ, erniedrigtes T4 und erhöhtes Cholesterin in Verbindung mit Retardation des Knochenkernalters und sonstigen klinischen Zeichen der Hypothyreose. Waren keine Labordaten vor Therapiebeginn vorhanden, so stützte sich die Diagnose auf schwere Symptombilder der Hypothyreose, Minderstand des Knochenalters und des Wachstums, sowie statomotorische und intellektuelle Entwicklungsstörungen. Eindeutige Therapieerfolge durch Schilddrüsenhormon-Substitution und Auslaßver-

suche bekräftigten die Richtigkeit der Diagnose.

Tabelle 1

Stichprobenkennzeichen

	gestillte Kinder	nicht-gestillte Kinder	gesamte Stichprobe
n	35	17	52
weiblich	27	13	40
männlich	8	4	12
Geschlechtsverhältnis weibl./männl.	3,3:1	3,2:1	3,3:1
Lebensalter bei Diagnosestellung			
Mittelwert	54 Monate	20 Monate	43 Monate
Variationsbreite	2 Monate bis 15 3/4 Jahre	6 Wochen bis 10 Jahre	6 Wochen bis 15 3/4 Jahre
Lebensalter bei Testdurchführung			
Mittelwert	13 Jahre 11 Monate	10 Jahre 4 Monate	12 Jahre 9 Mon.
Variationsbreite	6 Jahre 11 Mon. bis 27 J. und 6 Monate	4 J. 6 Monate bis 19 J. 8 Monate	4 Jahre 6 Monate bis 27 Jahre 6 Monate
Dauer der Stillzeit			
Mittelwert	8 Wochen	-------	
Variationsbreite	1 Woche bis 1 1/2 Jahre	-------	

2. Testmaterial

Da das vorliegende Patientengut altersmäßig sehr heterogen ist und es zur Zeit noch keinen Intelligenztest gibt, der bei befriedigender Erfüllung testpsychologischer Gütekriterien vom Vorschulalter bis in die Adoleszenz angewendet werden kann, wurden für die Untersuchung 3 Intelligenztests aus der Wechsler-Reihe gewählt. Der Aufbau dieser 3 Testverfahren ist sehr ähnlich und gewährleistet einen vernünftigen Vergleich der Intelligenzleistungen in den verschiedenen Altersgruppen.

Es gehört nicht zur Aufgabe dieser Studie, eine geeignete Testmethode für diese spezielle Patientengruppe zu entwickeln oder bestimmte, bereits standardisierte Intelligenztests auf ihre Qualität, Brauchbarkeit und Zuverlässigkeit zu überprüfen. Es wird vorausgesetzt, daß die verwendeten Tests durch ausreichende Standardisierung einen echten Maßstab für die Intelligenz darstellen.

Sicherlich wird der Aufbau eines Intelligenztests von der jeweiligen Ansicht des Verfassers über das Wesen der Intelligenz entscheidend beeinflußt. In der Wechsler'schen Intelligenzdefinition wird vor allem der Globalbegriff der Intelligenz betont. Sie beinhaltet, daß Intelligenz das Verhalten des Individuums als Ganzes charakterisiert, also nicht von der übrigen Persönlichkeit getrennt werden kann.
"Intelligenz ist die zusammengesetzte oder globale Fähigkeit des Individuums, zweckvoll zu handeln, vernünftig zu denken und sich mit seiner Umgebung wirkungsvoll auseinanderzusetzen." (57)

Als Meßinstrument für die globale Leistungsfähigkeit mißt der HAWIE (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene) neben allgemeinen und spezifischen intellektuellen Fähigkeiten auch nicht intellektuelle Faktoren der Intelligenz (57). Die Konstruktion und die Zusammensetzung der Tests aus einem Verbal- und einem Handlungsteil, der die nicht-intellektuellen Faktoren

zu erfassen sucht, spiegeln die zugrundeliegende Theorie der Intelligenz wieder. Ebenso wird die Intelligenz durch qualitative und quantitative Bewertung der einzelnen Leistungen, durch Menge und Güte oder Schnelligkeit ihrer Ausführung gemessen (57).

Zur Anwendung kam für das Alter von 4 bis 6 1/2 Jahren der Frühdiagnosetest HAWIVA (Hannover Wechseler Intelligenztest für das Vorschulalter), der aus dem amerikanischen Original entstanden ist. Bei der deutschen Bearbeitung des WPPSI (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence) wurden einige Veränderungen am ursprünglichen Konzept vorgenommen. Statt des Gesamt-IQ ist nur noch ein Verbalindex (C-Wert oder IQ) und ein Handlungsindex (C-Wert oder IQ) angegeben. Um jedoch einen Vergleich mit den anderen Tests zu haben, wurden in dieser Studie die C-Werte in einen Gesamt-IQ umgerechnet.
Die Autoren haben den Gesamt-IQ vor allem deshalb abgeschafft, weil in dem hauptsächlichen Arbeitsgebiet der Psychologie der Behinderten in der Sonderpädagogik ein Gesamt-IQ zur alleinigen Selektion von Sonderschulanwärtern spezifische Schwächen und Stärken der Kinder nicht genügend berücksichtigt. Kinder aus niedrigen sozialen Schichten schneiden im Verbaltest deutlich schlechter ab, als Kinder der mittleren und oberen Schichten. Bei einer Zusammenfassung von Verbal-Werten und Handlungswerten zu einem Gesamt-IQ stellt das eine Benachteiligung der unteren Sozialschichten dar.(59).

Der HAWIVA besteht aus einer Reihe von Subtests, von denen jeder einzelne als Maß für eine bestimmte Fähigkeit angesehen werden kann. Er setzt sich aus 11 Untertests zusammen, 6 Verbalteste und 5 Handlungsteste (59).

Verbalteil:	Handlungsteil:
Allgemeines Wissen	Tierhäuser
Wortschatz	Bilderergänzen
Rechnerisches Denken	Labyrinthe
Ähnlichkeitsfinden	Figurenzeichnen
Allgemeines Verständnis	Mosaiktest
Sätzenachsprechen (Zusatztest)	

Ab 6 Jahren bis kurz vor dem vollendeten 16. Lebensjahr wurde der HAWIK (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder) und ab 16 Jahren der HAWIE (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene), der die deutsche Bearbeitung der Wechsler Bellevue Adult Intelligence Scale darstellt, angewendet.

HAWIE und HAWIK bestehen aus je 11 Subtests, die sich in 6 Verbalteile und 5 Handlungsteile gliedern.

Verbalteil:	Handlungsteil:
Allgemeines Wissen	Zahlen-Symbol-Test
Allgemeines Verständnis	Bilderergänzen
Zahlennachsprechen	Bilderordnen
Rechnerisches Denken	Mosaiktest
Gemeinsamkeitenfinden	Figurenlegen
Wortschatz-Test (Zusatztest)	

Im folgenden wird näher erläutert, welche Kenntnisse, Fertigkeiten und Fähigkeiten von den einzelnen Subtests gemessen werden:

Allgemeines Wissen

Dieser Test läßt einen Einblick in die Wissensbreite einer Person zu. Ebenso spiegelt er die Aufgeschlossenheit eines Menschen gegenüber seiner Umwelt sowie das soziale Milieu, aus dem er stammt, wieder.

Allgemeines Verständnis

Dieser Untertest könnte auch Test des "gesunden Menschenverstandes heißen". Der soziale und kulturelle Hintergrund eines Individuums spielt bei der Beantwortung der Fragen eine Rolle.

Zahlennachsprechen

Zahlennachsprechen vor- und rückwärts korreliert schlecht mit dem Gesamttest ($r = 0{,}55$) und stellt keinen guten Maßstab für die Intelligenz dar. Doch der Test bewährt sich sehr für niedrige Intelligenzstufen. Außerdem bietet er ein Maß für Konzentrationsfähigkeit und Aufmerksamkeit.

Rechnerisches Denken

Dieser Test hat eine hohe Korrelation mit globalen Messungen der Intelligenz. Beruf und Bildung (Buchhalter, Ingenieur) beeinflussen allerdings die Test-Ergebnisse und schmälern deshalb seine Vorzüge.

Gemeinsamkeitenfinden

"Die Art der Antwort gewährt einen Einblick in die logischen Eigenarten des Denkprozesses. In Reife und Denkstufe besteht ein deutlicher Unterschied zwischen zwei Menschen, von denen einer sagt, das Gemeinsame von Apfelsine und Banane sei die Schale, und der andere, es seien beides Früchte" (Wechsler).

Zahlen-Symbol-Test

Vom Probanden wird hier die Assoziation gewisser Symbole mit anderen Symbolen gefordert. Geschwindigkeit und Genauigkeit der Assoziation dienen als Maßstab für die intellektuelle Fähigkeit.

Bilderergänzen

Die Testperson soll den fehlenden Teil eines unvollständig gezeichneten Bildes finden. Der Prüfling muß erst erkennen, was das Bild darstellt, um den fehlenden Teil identifizieren zu können. Hier werden Perzeption und Begriffsbildung sowie die Fähigkeit zwischen wesentlichen und unwesentlichen Details zu unterscheiden angesprochen.

Bilderordnen

Dieser Test besteht aus Bilderserien, die in die richtige Reihenfolge gebracht, eine kleine Geschichte erzählen. Der Prüfling erhält die Bilder in verkehrter Reihenfolge und wird aufgefordert, sie so schnell wie möglich richtig zu ordnen.
Der Untertest Bilderordnen prüft die Fähigkeit des Individuums, Gesamtsituationen zu verstehen und zu erfassen (soziale Intelligenz).

Mosaik-Test

Der Test erfaßt die Fähigkeit, Formen wahrzunehmen und zu analysieren. Prüflinge, die das Muster nicht als Ganzes sehen, sondern es in kleine Teile zerlegen können, erhalten eigenartigerweise die besten Ergebnisse.

Figurenlegen

Der HAWIE-Test "Figurenlegen" besteht aus drei Formbrettern: einer Figur, einem Gesichtsprofil und einer Hand. Der Test sagt uns etwas über " die Art der Wahrnehmung, den Grad der Abhängigkeit von der Methode Versuch und Irrtum und die Reaktionsweise auf Fehler" (Wechsler).

Wortschatz-Test

"Der Wortschatz einer Person gilt nicht nur als Index seiner schulischen Ausbildung, sondern auch als ausgezeichneter Maßstab seiner allgemeinen Intelligenz. Die Anzahl der Worte, über die ein Mensch verfügt, bildet ein Maß seiner Lernfähigkeit, seines Bestandes an sprachlichen Kenntnissen und seines allgemeinen Vorstellungsumfanges. Die Qualität der Antwort sagt etwas über das soziale Milieu des Prüflings" (Wechsler).

Die IQ-Werte der Wechsler-Intelligenztests sind Abweichungs-IQ´s, das heißt Maßangaben, mit denen gekennzeichnet wird, wieweit sich die Ergebnisse eines Probanden vom Durchschnitt seiner Altersgruppe unterscheiden. Der mittlere IQ für jede Altersstufe beträgt 100, die Standardabweichung 15. "Die Standardabweichungen der IQ´s sind in allen Altersstufen gleich, somit kann sich der IQ eines Kindes nicht signifikant verändern, wenn seine Testleistung im Vergleich mit Gleichaltrigen konstant bleibt" (Wechsler).

Kleinere Kinder, alle im Alter von 1 1/2 bis knapp 4 Jahren wurden aus folgenden Gründen nicht getestet:

1. Kleinkinder müssen zu mehreren Sitzungen bestellt werden, um die Angstschwelle, die bei jedem Kind in unterschiedlichem Maße vorhanden ist, zu überwinden, bevor man mit dem eigentlichen Test beginnen kann. Für die Mütter, die ohnehin zu den regelmäßigen Kontrollterminen in der Klinik erscheinen müssen, wären die oft langen Anfahrten eine nicht zumutbare Belastung gewesen.

2. Für diese Altersklassen gibt es nur Tests mit sehr niedrigen Korrelationen zum HAWIE, HAWIK und HAWIVA. Dies hätte die Auswertung kompliziert und eventuell verfälscht.

3. Zur Methodik

Die Probanden wurden vor dem Test dahingehend informiert, daß eine Anzahl von Fragen zu beantworten und bestimmte Aufgaben zu lösen seien. Die Ergebnisse, Antworten und Zeitangaben wurden sofort auf einem Standard-Protokoll-Bogen notiert.

Die einzelnen Subtests mit Fragen und Aufgabenstellungen unterschiedlichen Schwierigkeitsgrades wurden dann mit dem Probanden nach wörtlich festgelegten Anweisungen durchgeführt. Jeder Proband erhält auf diese Weise die gleichen Chancen. Die Durchführung eines Testes dauerte je nach Patient zwischen 60 und 90 Minuten.

Die Auswertung der Tests erfolgt nach Punkten auf der Grundlage genau beschriebener Bewertungsrichtlinien für Qualität, Zeitbedarf und Genauigkeit der Aufgabenlösungen.
Der Intelligenzquotient wird unter Berücksichtigung des Alters des Prüflings von Tabellen abgelesen.

IV. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der Intelligenztestung an 52 Probanden sind in der Tabelle 3 auf Seite 72 aufgezeichnet. Ebenso wurden dort Lebensalter bei Diagnosestellung, Länge der Stillzeit, Alter bei Testdurchführung und klinischer Schweregrad der Hypothyreose in tabellarischer Form erfaßt. Die Patienten erhielten nach der Reihenfolge ihrer Nachnamen im ABC Nummern zugeordnet, um in der Auswertung und Diskussion den Überblick zu bewahren.

Um die unterschiedlichen Intelligenzleistungen besser verstehen und zu Diagnosealter und Stillzeit in Beziehung setzen zu können wird versucht, das klinische Bild der Hypothyreose in den einzelnen Fällen darzustellen. Die Nummern in Klammer sind die Patienten-Nr. in Tabelle 3 auf den Seiten 72 und 73.

4.1 Mit Muttermilch ernährte hypothyreote Kinder

4 x wurde die Diagnose Hypothyreose mit 3 Monaten oder früher gestellt. In einem Fall (48) entwickelten sich bis zur Diagnosestellung im 3. Monat typische Symptome wie Myxödem, krächzende Stimme, offenstehender Mund mit großer Zunge, trocken fahle Haut, sulziges Unterhautfettgewebe. Ein Auslaßversuch mit 4 Jahren brachte ein erniedrigtes PBJ von nur 0,4 ug%. Bei 2 Patienten (5/29) sind bedauerlicherweise keine ausreichenden Informationen mehr vorhanden, die einen Einblick in die Zeit vor der Diagnosestellung ermöglichen. Es kann hier nur berichtet werden, daß in einem Fall eine Nabelhernie, trockene Haut und Pulmonalstenose vorhanden waren und das andere Kind (29) im Alter von 2 Jahren noch eine dicke Zunge, stumpfen Gesichtsausdruck und Langsamkeit aufwies. Das Knochenkernalter des letzteren entsprach mit 7 1/2 Jahren dem eines 4 1/2 jährigen Kindes. Auffällig war bei einem Kind (28), das in der 10. Lebenswoche diagnostiziert wurde, eine außerordentlich lange Gelbsucht, die einen mehrwöchigen Klinikaufenthalt bedingte. Auch die Geburt ging nicht ohne Komplikationen ab. Es wird von Zangengeburt, Nabelschnurumschlingung und postnataler Asphyxie berichtet.

Im Alter von 2 Jahren wurde dann bei diesem Kleinkind eine Cerebralparese festgestellt, die sich vor allem in Gehschwierigkeiten und statomotorischem Rückstand äußerte. Trotz motorischer Ungeschicklichkeit und undeutlicher, etwas kloßiger Sprache schien das Kind geistig rege zu sein.
Die mittlere Stillzeit betrug bei diesen 4 Fällen 6 1/2 Wochen, der durchschnittliche IQ 112.

Nach dem 3. bis einschließlich 6. Lebensmonat wurden 6 connatale Schilddrüsen-Unterfunktionszustände diagnostiziert, wobei im Fall 34 ein perinataler Hirnschaden eventuell durch die Nabelschnurumschlingung beim Geburtsvorgang nicht ausgeschlossen werden kann. Das Kind wurde 14 Tage nach dem errechneten Termin nach dreistündigen Preßwehen in Hinterhauptslage mit Nabelschnurumschlingung geboren. Die Entwicklung war von Anfang an auffällig (große Zunge, Trinkschwierigkeiten, verlangsamte statomotorische Entwicklung). Bei den 4 Kindern, die mit 5 Monaten der Schilddrüsenhormon-Behandlung zugeführt wurden, ist folgendes von Bedeutung:
Im Fall 23 erweckten nur wenige Symptome wie Langsamkeit, dicke trockene Haut, plumpe Finger, auffälliges Schwitzen und myxödematöse Hautbeschaffenheit Verdacht. 2 Kinder (31/38), die unmittelbar nach der Geburt Auffälligkeiten, in einem Fall schwere Symptome, zeigten, wurden insuffizient gestillt. Ein weiterer Säugling (44) dieser Gruppe wies bei Diagnosestellung nur einige Symptome wie lang offene Fontanelle und trockene schuppende Haut auf. Später wurde eine Stagnation des Wachstums bemerkt. Ein dreiwöchiger Auslaßversuch im 7. Lebensjahr ergab ein stark erniedrigtes T4 von nur 1,3 ug% (Norm: 4,5 - 10 ug%) und ein T3 von 22,3 % (Norm: 27 - 47 %). Ein Patient (2), der ab dem 6. Lebensmonat substituiert wurde, hatte zwar 1 1/2 Wochen lang Muttermilch, erbrach jedoch alles. Hier kann die Stillperiode als sehr insuffizient betrachtet werden. Leider sind in der Krankengeschichte keine näheren Angaben über die psychomotorische Entwicklung dieses Kindes in der Säuglingszeit zu finden. Es waren keine sicheren für Hypothyreose typischen Stigmata vorhanden.

Das Knochenalter war allerdings zum chronologischen Alter verzögert; der Kleinwuchs kann durch konstitutionelle Entwicklungsverzögerung in Zusammenhang mit hypothyreoter Stoffwechsellage verursacht worden sein.
Diese angeführten 6 Patienten wurden durchschnittlich 4 1/2 Wochen gestillt. Sie erarbeiteten im Schnitt einen IQ von 89.

Bei 3 Kindern wurde zwischen 8. und 12. Lebensmonat die angeborene Schilddrüsenunterfunktion festgestellt.
Ein Kind (6) litt seit Geburt unter Verstopfung. Die rauhe Haut neigte zu Ekzemen. Neben Lethargie gab es keine weiteren Auffälligkeiten. Der Säugling wurde wegen mütterlicher Mastitis früh abgestillt und erhielt etwa nur 1 Woche lang Muttermilch. Erst im 6. Lebensjahr wurde die Diagnose labortechnisch durch einen Auslaßversuch gesichert. Das PBJ fiel von 9 ug% auf 1,9 ug% und das Cholesterin stieg von 142 mg% auf 322 mg%. Zum Intelligenztest stellte sich ein 17 jähriges Mädchen mit normaler Körpergröße vor. Sie wies noch ein gering gestörtes Koordinationsmuster der Bewegungen und einen langsamen, gestörten Sprachrhythmus auf. Ihr IQ von 107 liegt im Bevölkerungsdurchschnitt.
Das andere Mädchen (22), bei dem die Krankheit auch im 8. Lebensmonat erkannt wurde, war in der Neugeborenenperiode unauffällig und entwickelte erst im 6. Monat auffällige Symptome wie heisere Stimme, Verschleimung der Respirationsorgane, große Zunge und Obstipation, hypochrome Anämie (Hb = 9,8) und ein mit 1,4 ug% erniedrigtes PBJ. Mit einem Radiojodtest konnte eine Zungengrundstruma entdeckt werden, röntgenologisch kamen auffällige Verknöcherungsstörungen (die Handwurzel hatte noch keinen einzigen Knochenkern) zum Vorschein. Ein Auslaßversuch mit 5 Jahren ließ das Bild der Hypothyreose wiederkehren.
Beim letzten Mädchen dieser Gruppe (13), das mit 1 Jahr substituiert wurde, bestand bis zur Intelligenztestung eine wechselnde, teilweise unterdosierte Therapie. Die Mutter reduzierte manchmal selbstständig die Substitutionsdosis, ohne

vorher Rücksprache mit dem behandelnden Arzt zu nehmen. Über den Krankheitsverlauf sind in diesem Fall wenig Angaben vorhanden. Ein stark erniedrigtes T4 (2,2 ug%) weist auf eine schwere Form der Hypothyreose hin.
Diese 3 Kinder erreichten einen durchschnittlichen IQ von 92 und erhielten im Schnitt ungefähr 2 Wochen lang Muttermilch.

Insgesamt 6 Diagnosen wurden nach dem 1. bis einschließlich 2. Lebensjahr gestellt.
4 Kinder (9/10/41/49) zeigten typische Symptome zur Zeit der Diagnosestellung. Auffallend waren vor allem die starken Knochenkern-Retardierungen. Ein besonders schwerer Fall ist Nr. 9. Mit 13 Monaten hatte dieses Kind ein stark ausgeprägtes Bild der Hypothyreose. Das PBJ war mit 0,8 ug% (Norm: 3,0 - 7,5 ug%) ebenso extrem erniedrigt wie das T4 mit 0,3 ug% (Norm: 2,5 - 6,0 ug%).
Auch Patientin Nr. 41 zeigte eine schwere Form der Hypothyreose. Neben geistiger und körperlicher Retardierung wies das Kind mit 2 Jahren noch eine ungewöhnlich weit offene Fontanelle auf, und es waren zu dieser Zeit noch keine Knochenkerne am Handskelett nachweisbar. Das PBJ ist mit 0,8 ug% extrem erniedrigt. Das andere Mädchen (49), das mit 1 1/2 Jahren wegen Verbrühung in stationäre Behandlung kam, war aufgrund starker äußerer Symptombildung ebenfalls sofort myxödem-verdächtig. Knochenkerne am Handskelett waren nicht feststellbar.
Im Fall Nr. 10 handelt es sich um eine mittelschwere Form der Hypothyreose mit Kleinwuchs, Apathie, statomotorischer Entwicklungsverzögerung und sprachlicher Retardierung. Ein Mädchen (35) war wegen Hüftluxationsverdacht in Behandlung. Nach 1 3/4 Jahren wurde das geistig und körperlich retardierte Kind, nachdem sich unübersehbare Symptome wie tiefe Stimme, Myxödem, schlaffer Muskeltonus, plumpe, tatzenartige Hände und Füße, Klinodaktylie beidseits und träge Bewegungen herausgebildet hatten, erstmals mit Thyreoidin behandelt. Die Diagnose ist durch den besonders guten Thera-

pieerfolg eindeutig, obwohl außer einem stark erhöhten Cholesterin (514 mg%) keine weiteren Laborwerte vorhanden sind.
Im Fall 42, mit 16 Monaten entdeckt, besteht wahrscheinlich ein Cerebralschaden mit geistigem und statomotorischem Entwicklungsrückstand. Zuerst schien sich bei diesem Kind eine normale körperliche Entwicklung anzubahnen. Auf geistigem Gebiet war eine Retardierung früh bemerkbar. Ein Auslaßversuch mit 2 Jahren und 4 Monaten bestätigt auch hier die Diagnose. Während des Auslaßversuchs erscheint ein typisches Schilddrüsenfacies, das PBJ sinkt auf 1,8 ug% und das Cholesterin steigt auf 455 mg%.

Die Kinder, die zwischen 1. und 2. Lebensjahr als hypothyreot entdeckt wurden, erhielten im Schnitt 7 Wochen Muttermilch und erarbeiteten einen durchschnittlichen IQ von 93.

Die nachfolgend vorgestellten 16 Fälle sind alle erst nach Ablauf des 2. Lebensjahres als hypothyreot erkannt worden. Die späteste Diagnose dieser Studie wurde mit 15 Jahren und 9 Monaten gestellt.
Die Patientin Nr. 52 wurde mit 4 Jahren erstmals therapiert, obwohl die Entwicklungsverzögerung, was Sprache und Motorik betrifft, nicht zu übersehen war. Das Knochenalter war zur Zeit der Diagnosestellung sehr stark retardiert und PBJ mit 1,9 ug% erniedrigt. Das Mädchen, das im Handskelett noch keinen einzigen Knochenkern hatte, wies bei Therapiebeginn eine typische Symptomatik wie Langsamkeit, Hypothermie, Myxödem mit tiefer Stimme, großer Zunge und teigiger, rauher Haut auf. In der Krankengeschichte wird die Frage eines Cerebralschadens nach Meningitis aufgeworfen, jedoch offengelassen. Später zeigten sich Schwierigkeiten in der Sonderschule und Enuresis nocturna.
Ein Knabe (14) wurde nach langer Gelbsucht und täglichem Erbrechen mit 4 Jahren als hypothyreot erkannt. Es handelt sich hier um einen besonders schweren Fall, der auf den Seiten 64 bis 66 gesondert behandelt wird.

Bei der anderen Patientin (40) wurde wegen einem fraglichem Herzfehler und Anämie die Therapie bis zum Alter von fast 6 Jahren verzögert. Es waren auch keine typischen Hypothyreose-Stigmata außer Langsamkeit und rauhe Haut sowie tiefe Stimme vorhanden. Bei Therapiebeginn sah man ein körperlich und geistig weit retardiertes Mädchen mit einem eindeutigen Defizit der Knochenalterentwicklung.
Unter den übrigen 13 zwischen dem 5. und 16. Lebensjahr diagnostizierten connatalen Hypothyreosen waren mit einer Ausnahme (21) mittlere bis hochgradige Minderwüchsigkeit zu verzeichnen. Die extremen Wachstumsstörungen waren in fast allen Fällen der Grund der Konsultation eines Arztes.

Beispiel: Fall 7: 8 jähriges Mädchen mit der Größe eines 3jährigen Kindes
Fall 36: 5 jähriges Mädchen hat die Größe einer 2 1/2 Jährigen

Zusätzlich bestand in 8 Fällen ein deutlicher bis hochgradiger Rückstand der Knochenkernentwicklung.

Beispiel: Fall 36: Das Knochenkernalter des 5 jährigen Mädchens entspricht einem 8 Monate alten Kind.

Geburt und frühkindliche Entwicklung dieser Kinder mit spät entdeckten Hypothyreosen verliefen meistens unauffällig. Anzumerken ist lediglich, daß in einigen Fällen eine verlängerte Schwangerschaftsdauer bestand. Außerdem lernten die Kinder spät laufen, waren häufig obstipiert und langsam und zeigten eine trockene Haut. Die Diagnosen der oben genannten Patienten wurden durch Labordaten und Auslaßversuche gesichert.

Wie oben bereits erwähnt, ist im Fall 21 das Längenwachstum normal verlaufen. Das Neugeborene war außer einem verlängerten Ikterus neonatorum und Klumpfüßen unauffällig. Im 9. Lebensjahr zeigte sich bei einem 3 wöchigen Auslaßversuch ein extrem erniedrigter Thyroxinwert. Das Mädchen war geistig retardiert,

langsam und wies eine gestörte Feinmotorik, Verknöcherungsstörungen (Beckenasymmetrie) und Niedervoltage bei der Extremitätenableitung auf.
Bei Patient 47 ist anzumerken, daß er mit 9 Monaten durch Eisenmangelanämie (52 % Hb), Lippencyanose, Dyspepsie und expiratorische Dyspnoe erstmals auffällig wurde.
In den Fällen 43 und 50 ist die hypothyreote Stoffwechsellage durch eine Jodfehlverwertungs-Störung bedingt.

Die durchschnittliche Stillzeit beträgt ohne die extrem lange Stillzeit von 1 1/2 Jahren (7) 7 Wochen, der durchschnittliche IQ der 16 Patienten ist 95.

4.2 Nicht-gestillte Kinder

9 x wurde die Diagnose connatale Hypothyreose im Alter von 3 Monaten oder früher gestellt. Für die frühe Diagnosestellung waren bei 6 Säuglingen schwerste Symptome verantwortlich, die den Verdacht einer Hypothyreose erregten. 3 Säuglinge(25/32/26) boten ein leichteres, unspezifischeres Krankheitsbild. Nach der Geburt fiel häufig ein Ikterus prolongatus neonatorum, Trinkschwäche, Obstipation, offene Fontanellen und auffallende Lethargie auf. Im Laufe der ersten 3 Monate entwickelten sich zusätzlich Nabelbruch, Ödeme, geblähter Bauch und trockene Haut. Bei einem Neugeborenen (11) bestand eine Geburtsasphyxie. Das Kind fiel im Krankenhaus, wo es wegen einer Duodenalstenose in chirurgischer Behandlung war, wegen typischer hypothyreoter Merkmale auf.
Der durchschnittliche Intelligenzquotient für die oben genannten Fälle beträgt 80.

Vom 6. bis einschließlich 12. Lebensmonat wurden 4 nicht gestillte Kinder diagnostiziert und mit Schilddrüsenhormon substituiert. Ein Knabe (16) dieser Gruppe hatte eine Geburtsasphyxie nach zweimaliger Nabelschnurumschlingung. Außerdem zeigte er nach der Geburt deutliche Übertragungszeichen und Trinkstörungen. Im Laufe der Säuglingszeit verfärbte sich seine Haut gelblich und wurde runzlig. Hör- und Verhaltensstörungen führten zu ausführlicher Untersuchung und schließlich zur Diagnose.
Das andere Kind, ein Mädchen (12), war durch Gedeihstörungen und Dyspepsien von Anfang an auffällig. Bei der Aufnahme mit 7 Monaten stellte sich ein dystropher Säugling mit verminderter Hautelastizität, Stirnglatze und reduziertem Allgemeinzustand vor.
In den Fällen 19 und 27 entwickelten sich bis zur Diagnose schwere myxödematöse Merkmale mit Rückstand der Zahnung und Knochenkernentwicklung. Bei einem dieser Säuglinge (19) stellte sich szintigraphisch nur in der Gegend des Zungengrundes eine daumenendgliedgroße Aktivitätsanreicherung dar. An orthotoper Stelle fand sich keine Speicherung. Der Säugling wurde vom 6. Lebensmonat bis zu einem Jahr mit 10 ug Trijodthyronin/Tag völlig unzureichend substituiert.

Der durchschnittliche Intelligenzquotient für die oben genannten Fälle beträgt 78.

Ein Kind (37) wurde mit 1 Jahr und 10 Monaten wegen starker körperlicher Retardierung der richtigen Behandlung zugeführt. Es erarbeitete einen IQ von 86.

Die letzten 3 nicht-gestillten hypothyreoten Patienten dieser Studie erhielten zwischen 4. und 10. Lebensjahr eine Schilddrüsenhormon-Substitution. Im Falle 1 und 45 waren schwere Wachstumsstörungen einschließlich rauher Haut und Obstipation, im Fall 15 ein starker Entwicklungsrückstand bei Therapiebeginn zu verzeichnen.

Der durchschnittliche Intelligenzquotient beträgt bei diesen 3 Kindern 79.

4.3 Statistische Auswertung

Die Patienten, die bereits in den Abschnitten 4.1 und 4.2 symptomatisch beschrieben wurden, sind in den nachfolgenden Tabellen 1 und 2 des besseren Überblicks wegen nochmals nach Diagnosealter gegliedert.

Tabelle 1: Gestillte Kinder

Gegenüberstellung von Diagnosealter, Dauer der Stillzeit und Intelligenzleistung (IQ)

a) Diagnosestellung von 0 bis < 3 Monaten

Alter bei Diagnosestellung	IQ	Stillzeit	durchschn. IQ	durchschn. Stillzeit
8 Wochen	110	4 Wochen		
10 Wochen	102	8 Wochen	112	6,5 Wochen
3 Monate	126	8 Wochen		
3 Monate	111	6 Wochen		

b) Diagnosestellung ab 3 Mon. bis < 6 Monate

4 Monate	81	3 Wochen		
5 Monate	101	8 Wochen		
5 Monate	74	4 Wochen	89	4,5 Wochen
5 Monate	83	4 Wochen		
5 Monate	107	6 Wochen		
6 Monate	89	1,5 Wo.		

c) Diagnosestellung ab 6 Mon. bis ≤ 12 Monate

8 Monate	107	1 Woche		
8 Monate	93	2 Wochen	92	2 Wochen
12 Monate	84	3 Wochen		

d) Diagnosestellung ab 12 Mon. bis < 2 Jahre

14 Monate	102	3 Wochen		
16 Monate	83	6 Wochen		
17 Monate	92	7 Wochen		
22 Monate	91	4 - 5 Wo.	93	7 Wochen
22 Monate	104	16 Wochen		
21 Monate	86	7 Wochen		

e) Diagnosestellung nach dem 2. Lebensjahr

Alter bei Diagnosestellung	IQ	Stillzeit	durchschn. IQ	durchschn. Stillzeit
4 Jahre	83	8 Wochen		
4 Jahre	45	2 Wochen		
5 J. 3 Mon.	98	16 Wochen		
5 J. 9 Mon.	97	6-7 Wochen		
6 J. 9 Mon.	110	3 Wochen		
7 Jahre	89	4-6 Wochen		
7,5 Jahre	86	3 Wochen		
7,5 Jahre	109	3 Wochen		
8 J. 1 Mon.	126	8 Wochen	95	7 Wochen*
8,5 Jahre	105	1,5 Jahre		
9 J. 3 Mon.	95	8 Wochen		
11 J.11 Mon.	85	3 Monate		
12 J.10 Mon.	100	12 Wochen		
13 J. 2 Mon.	109	4 Wochen		
14,5 Jahre	87	12 Wochen		
15 3/4 Jahre	93	4 Wochen u. 2 Wo. Zusatznahrung		

*Anmerkung: Die durchschnittliche Stillzeit beträgt in e) mit der extrem langen Stillzeit von 1,5 Jahren rund 21 Wochen.

Tabelle 2: Nicht-gestillte Kinder

Intelligenzleistungen der nicht-gestillten Kinder (NG) in Zusammenhang mit dem Lebensalter bei Diagnosestellung

Alter bei Diagnosestellung	Anzahl der NG	Ø IQ	Prozentualer Anteil der NG	Prozentualer Anteil an der Gesamtstichprobe
0 bis 3 Monate	9	80	53 %	17 %
6 bis 2 Jahre	5	80	29 %	10 %
nach 2 Jahren	3	76	18 %	6 %

Anmerkungen zu Tabelle 2:

3 Kinder dieser Studie wurden gemäß den Eintragungen in der Krankengeschichte und nachträglichem Befragen der Mütter kaum gestillt. (Unter kaum wird hier eine Stillzeit von 2 - 3 Tagen

verstanden - auf alle Fälle weniger als eine Woche.)
Da diese Stilldauer äußerst minimal ist und auch die Ergebnisse von Sack et al (44) in der ersten Woche postpartum niedrige mittlere Thyroxinkonzentrationen zeigen, werden diese 3 Kinder zu den 14 nicht-gestillten Patienten dazugerechnet. Sack et al (44) untersuchten die Schilddrüsenhormon-Konzentrationen der Muttermilch an gesunden euthyreoten Müttern. Der Thyroxinspiegel lag in der 1. Woche postpartum durchschnittlich bei 0,4 ug/100 ml Milch. In den darauffolgenden 5 Wochen stieg die mittlere T4-Konzentration auf 4,3 ug/100 ml an.
Somit scheint das Vorgehen, diese 3 Kinder in die Rubrik der Nicht-Gestillten einzureihen, berechtigt, ja angebracht, um die Ergebnisse nicht zu verfälschen.

Auf den folgenden Seiten wird versucht, durch CHI-Quadrat-Teste den Einfluß des Stillens auf die Intelligenzentwicklung bei Patienten mit angeborenen Hypothyreosen statistisch zu belegen und eventuell signifikante Unterschiede zwischen gestillten und nicht-gestillten Probanden herauszuarbeiten.
Im folgenden Vierfelder-CHI-Quadrat-Test werden Kinder, die Muttermilch erhielten und solche, die nur mit fabrikmäßig-hergestellter Babynahrung ernährt wurden, je nach Intelligenzleistung in 4 Felder verteilt. Ein IQ von 91 soll die Grenze bilden, da nach der Wechsler'schen Intelligenzklassifizierung der durchschnittliche Intelligenzbereich der Normalbevölkerung ab IQ 91 beginnt. Alle Kinder mit IQ 91 oder darüber gelten als normal intelligent, alle, die darunter liegen, sind minderbegabt bis schwachsinnig.

Der Testaufbau wird nicht näher erklärt, da er als allgemein bekannt vorausgesetzt werden kann und in einschlägiger Fachliteratur zu finden ist.

VIERFELDER-CHI-QUADRAT-TEST 1

(Prüfen der Signifikanz entweder mit der Größe CHI^2 für 1 F.G. oder mit CHI (= Z) in einer Z-Tafel.)

	Anzahl der nicht-gestillten Kinder	Anzahl der gestillten Kinder	Summe
IQ < 91	13	13	26
IQ ⩾ 91	4	22	26
Summe	17	35	52

CHI-Quadrat = 7,07
CHI (Z) = 2,66

Der Grenzwert bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % ist $\chi^2_{0,01}$ = 6,635 bei 1 Freiheitsgrad (F.G.).

Die Zahl der nicht-gestillten Patienten mit unterdurchschnittlichem IQ (IQ < 91) war im Verhältnis zu den gestillten Patienten mit unterdurchschnittlichem IQ (IQ < 91) signifikant größer. ($p < 0,01$)

In die 2 folgenden Vierfelder-CHI-Quadrat-Teste sind nur besonders schwere connatale Hypothyreosen in die Berechnung eingegangen.
Durch dieses Vorgehen soll ausgeschlossen werden, daß das Ergebnis durch leichte und mittelschwere Hypothyreosen, die noch mehr Schilddrüsenhormone produzieren können, verfälscht wird.

VIERFELDER-CHI-QUADRAT-TEST 2

	IQ < 90	IQ ⩾ 90	Summe
Kollektiv 1 gestillte Kinder	7	10	17
Kollektiv 2 nicht gest. Kinder	9	3	12
Summe	16	13	29

CHI-QUADRAT = 3,25389
CHI (Z) = 1,80385
p = 0,05

p = Irrtumswahrscheinlichkeit

Der Unterschied ist statistisch auffällig.

Im 3. Test wurden die 29 Patienten mit schwerer Hypothyreoseausprägung folgendermaßen verteilt: Alle Kinder, die weniger als 2 Wochen gestillt wurden, sind im Kollektiv 1'erfaßt und alle, die 2 Wochen oder länger gestillt wurden, sind im Kollektiv 2'aufgenommen. Die Verteilung in die Intelligenzbereiche erfolgte wie im Test 2, wobei ein IQ von 90 den Grenzbereich darstellt.

VIERFELDER-CHI-QUADRAT-TEST 3

	IQ < 90	IQ ⩾ 90	Summe
Kollektiv 1' (> 2 Wochen gestillt)	6	8	14
Kollektiv 2' (⩽ 2 Wochen gestillt)	10	5	15
Summe	16	13	29

CHI-QUADRAT = 1,65890
CHI (Z) = 1,28833
p = 0,05 bei einem Grenzwert von 3,841

Bereits nach einer Stillzeit von 2 Wochen ist kein statistisch auffälliger Unterschied im IQ mehr feststellbar.

Ein weiterer CHI-QUADRAT-TEST wurde durchgeführt, um eine statistische Aussage darüber machen zu können, ob das Lebensalter bei Diagnosestellung durch Stillen beeinflußt wird oder nicht.

CHI-QUADRAT-TEST 4

Diagnosestellung	Kollektiv 1 gestillt	Kollektiv 2 nicht-gestillt
0 - 3 Monate	4	9
3 - 6 Monate	6	2
6 - 2 Jahre	9	3
ab 2 Jahren	16	3
Summe:	35	17

CHI-Quadrat = 10,89

Der kritische Wert für p = 0,05 bei 3 Freiheitsgraden ist C = 7,815.

Der Zusammenhang zwischen Diagnosealter und der Tatsache, ob gestillt oder nicht gestillt wurde, ist statistisch nachweisbar.

Bei Betrachtung der Fallzahlen in Test 4 wird offensichtlich, daß die Patienten in der Rubrik "nicht gestillt" früher diagnostiziert wurden, als die Gestillten. Obwohl die Anzahl der Nicht-Gestillten mit insgesamt 17 Patienten sehr klein ist, wurden bereits 9 Säuglinge bis zum 3. Lebensmonat diagnostiziert. Im Gegensatz dazu wurde bei den gestillten Kindern der größte Teil erst nach dem 2. Lebensjahr erkannt und therapiert und nur 4 Säuglinge wurden bis zum 3. Lebensmonat diagnostiziert.

Nachfolgend wird versucht durch eine Korrelations-Berechnung weitere Zusammenhänge zwischen Diagnosealter, Stillzeit und Intelligenzquotient zu finden.

Zur Erklärung: Mit einer multiplen Korrelation werden die Zusammenhänge einer abhängigen Variablen von 2 unabhängigen Variablen berechnet. Das Maß dieses Zusammenhangs ist der Korrelationskoeffizient. Man testet, ob ein Zusammenhang signifikant ist oder nicht. Eine partielle Korrelation vergleicht den Zusammenhang von 2 Variablen unter Ausschluß der dritten. Der Korrelations-Koeffizient wurde nach R. A. Fisher anhand der t-Verteilung mit n - 2 Freiheitsgraden (= 50) getestet. In die Berechnung sind alle 52 Patienten eingegangen.

1 = Diagnosealter (Monate)
2 = Stillzeit (Wochen)
3 = Intelligenzquotient

Testwert $\hat{t} = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1 - r^2}}$ $\quad n = 52$, $n - 2 = 50$ F.G.

Der kritische Wert für $\alpha = 0{,}05$ beträgt 2,0086.

Partielle Korrelations-Koeffizienten

$r_{12.3} = 0{,}286$ Der Testwert $\hat{t}$ beträgt für $r_{12.3}$ 2,11.

Der Zusammenhang zwischen Diagnosealter und Stillzeit unter Ausschaltung des Intelligenzquotienten ist statistisch signifikant.

$r_{13.2} = 0{,}191$ Der Testwert $\hat{t}$ beträgt für $r_{13.2}$ 1,38.

Der Zusammenhang zwischen Diagnosealter und IQ unter Ausschaltung der Stillzeit ist statistisch nicht auffallend.

Zu dieser Aussage ist folgendes anzumerken:
Die obige Aussage ist nicht verwertbar, da durch die partielle Korrelations-Berechnung der wichtige Einfluß des 3. Faktors, nämlich der Stilleffekt, nicht berücksichtigt werden konnte.

Es ist in der Literatur vielfältig belegt, daß frühe Diagnose und damit verbundene frühe Therapie die Prognose für eine normale Intelligenzentwicklung entscheidend verbessern. Bei den nicht-gestillten Patienten geht diese Tatsache unverfälscht in den Test ein.

Die gestillten Patienten haben, wie bereits im CHI-Quadrat-Test gestgestellt, eine statistisch signifikante Verzögerung der Diagnose durch den Effekt des Stillens. Das Ergebnis der Korrelationsberechnung mit $r_{12.3} = 0{,}286$ und dem Testwert $\hat{t} = 2{,}11$ muß ebenfalls in dieser Richtung interpretiert werden. Man kann auch noch folgendermaßen argumentieren: Wenn Muttermilch ausreichend Schilddrüsenhormon liefern könnte, hätten gestillte Kinder die "frühest mögliche" Therapie postpartum erfahren.

Diese Kriterien gehen nicht in den Test ein - im Gegenteil - gestillte Kinder werden nur als spät Diagnostizierte geführt.

Ebenso einseitig und ohne Berücksichtigung der multifaktoriellen Zusammenhänge würde die Angelegenheit, wenn nur die beiden anderen Komponenten Stillzeit und Intelligenzquotient unter Ausschaltung des Diagnosealters auf mögliche Zusammenhänge verglichen würden. Aus diesen Gründen sei hier nur noch ein multipler Korrelations-Koeffizient als Maß für die Abhängigkeit der Zielgröße (IQ) von den Variablen 1 und 2 berechnet.

$r_{1.23} = 0{,}2875$

Der Testwert $\hat{t}$ beträgt für $r_{1.23}$ 2,12.

Der Zusammenhang zwischen Intelligenzquotient und den Variablen Stillzeit und Diagnosealter ist statistisch auffällig.

4.4 Graphische Darstellungen

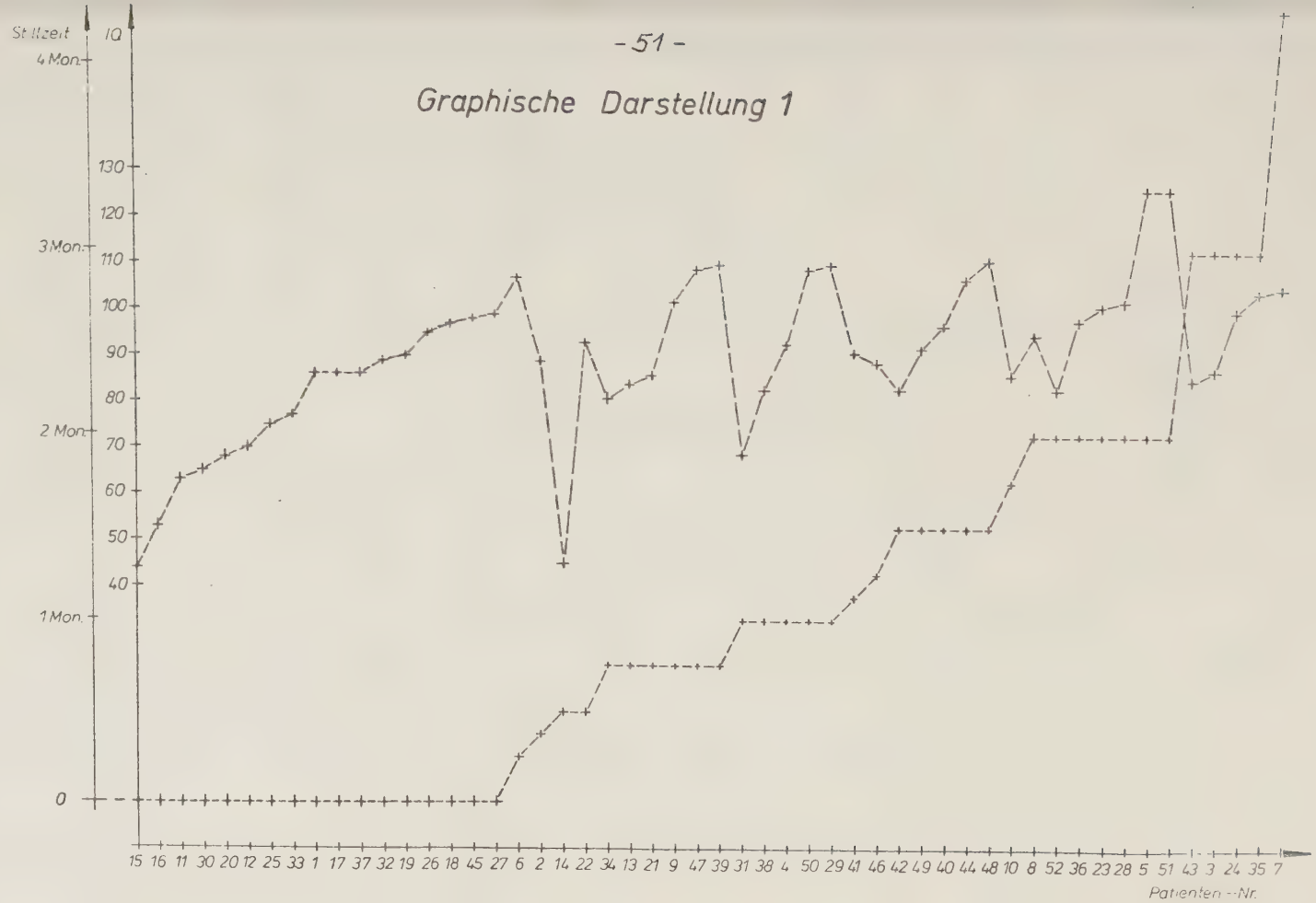
In der graphischen Darstellung 1 der folgenden Seite sind auf der Abszisse die Nummern der Patienten und auf der Ordinate Stillzeit und Intelligenzquotient aufgetragen. Die Stillperiode steigt etappenförmig an. Der niedrigste Intelligenzquotient liegt bei den nicht-gestillten Kindern bei IQ 44. Die Intelligenzleistungen steigen dann bis zu einem IQ von 99 an. Kein Wert liegt bei dieser Gruppe über IQ 100. Anders verhält es sich bei den Kindern, die Muttermilch tranken. Mit Ausnahme von 2 gestillten Patienten, die sehr schwache intellektuelle Leistungen aufweisen, schwankt die Amplitude ungefähr zwischen 83 und 110. Auch in der Normalbevölkerung unterliegt die Intelligenzverteilung gewissen Schwankungen. (Nach HAWIE haben 50 % der Normalbevölkerung einen IQ zwischen 91 und 109.)

In der graphischen Darstellung 2, Seite 52, sind die Eintragungen auf Abszisse und Ordinate wie in der graphischen Darstellung 1. Hier ist jedoch zum Unterschied zur ersteren der Intelligenzquotient in aufsteigender Reihe aufgetragen. Optisch ist eine leichte Tendenz dahingehend festzustellen, daß mit längerer Stillzeit (ab 2 Wochen) ein etwas höherer IQ-Wert resultiert.

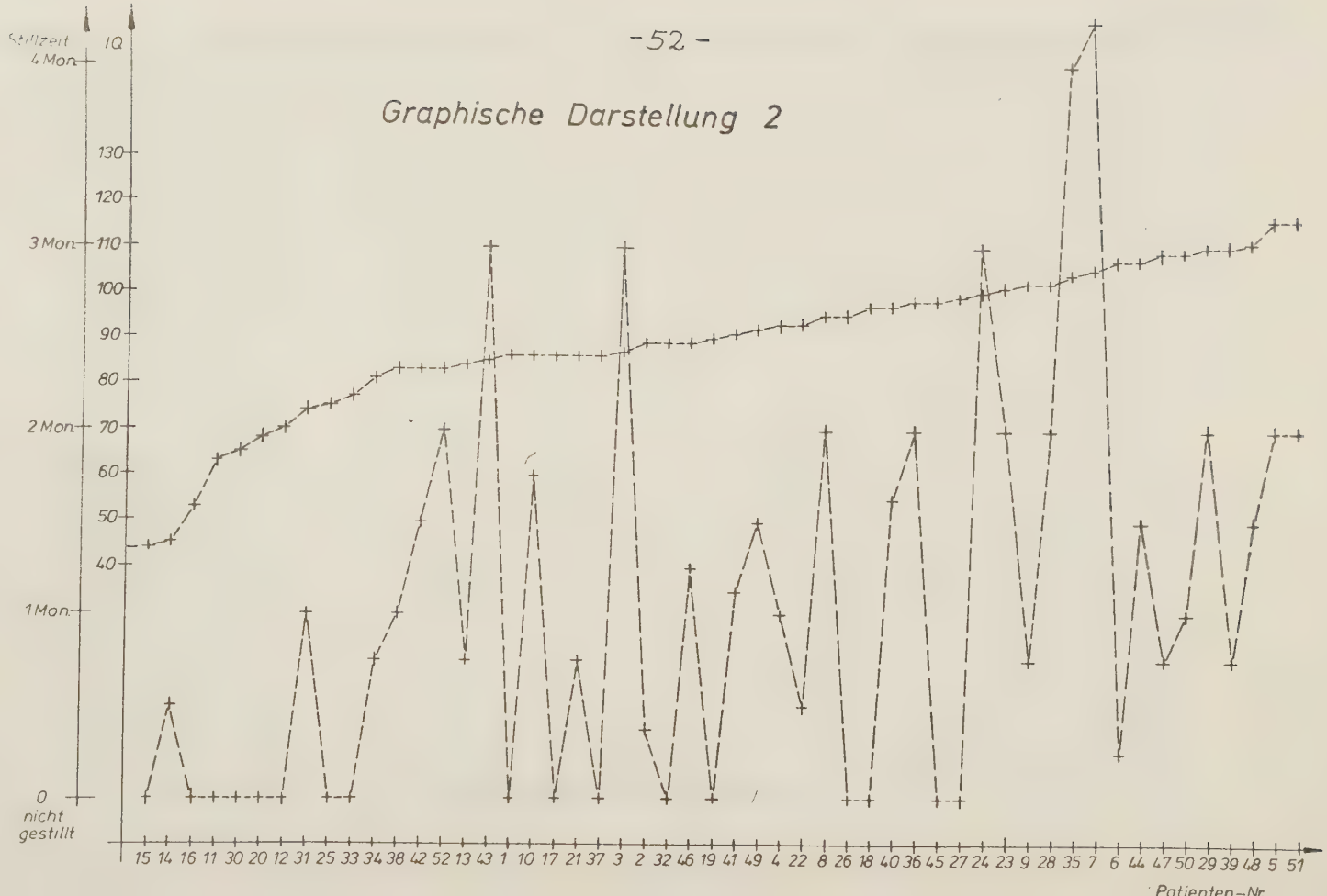
Das Histogramm auf Seite 53 zeigt eindeutig, daß Kinder, die nur fabrikmäßig hergestellte Babynahrung erhalten hatten, in den niedrigeren Intelligenzbereichen liegen. Bei den gestillten Kindern ist zwar auch eine starke Säule im IQ-Bereich zwischen 79 bis 90 zu sehen, jedoch sind auch hohe Intelligenzleistungen zu verzeichnen.

Die Glockenkurve in Abb. 2, Seite 54, ist nach der Intelligenz-Klassifizierung des Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test gezeichnet. Unter die Kurve wurde ein Säulendiagramm eingebracht. Das nicht-gestillte Kollektiv weist eine deutliche Linksverschiebung in die niedrigeren IQ-Bereiche auf. Die in Abb. 2 verwendeten Daten z.B. die prozentuale Verteilung der beiden Patientengruppen sowie der prozentuale Anteil der Normalbevölkerung nach der Wechsler'schen Intelligenzklassifizierung sind auf Seite 55 zu finden.

Graphische Darstellung 1



Graphische Darstellung 2



Histogramm

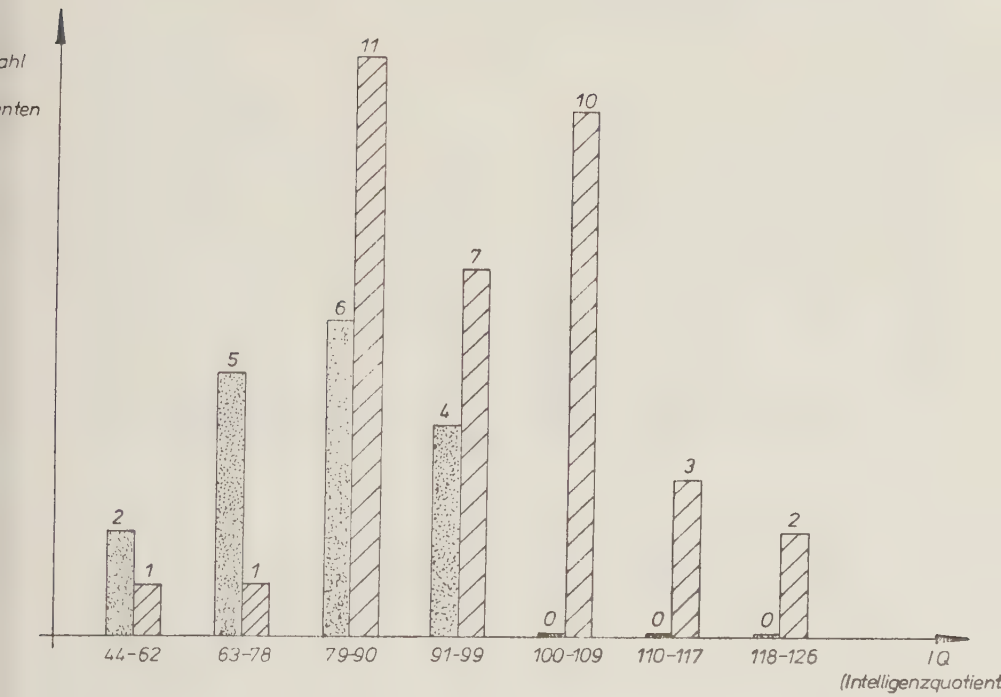


Abb. 1

▨ =gestillte Kinder ▨ =nicht gestillte Kinder

Die Nummern über den Säulen sind die Patientenzahlen

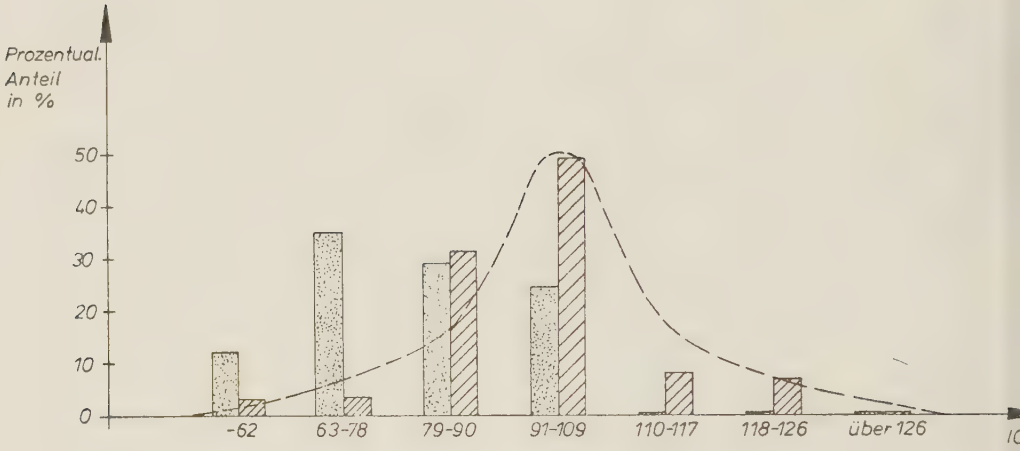


Abb. 2

▨ =nicht gestillte Kinder ▨ =gestillte Kinder

Die Glockenkurve zeigt die Intelligenzverteilung der Normalbevölkerung nach der HAWIE-Intelligenzklassifizierung.

Diese ▨-Balken geben die prozentualen Anteile der Nicht-Gestillten [17 nicht gestillte Patienten = 100 %] in den jeweiligen IQ-Bereichen an.

Diese ▨-Balken zeigen die Prozentzahlen der gestillten Kinder [35 gestillte Patienten = 100 %] in den Intelligenzbereichen.

Intelligenzniveau der gestillten Kinder

(Intelligenzklassifizierung nach Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test)

Klassifizierung und IQ-Grenzen	Fall-zahl	% der Gestillten	% der Gesamtklientel	Prozentualer Anteil in der Normalbevölkerung
Extrem niedrige Intelligenz 62 und weniger	1	3	2	2,2 %
Sehr niedrige Intelligenz 63-78	1	3	2	6,72 %
Niedrige Intelligenz 79 - 90	11	31	21	16,13 %
Durchschnittl. Intelligenz 91 - 109	17	49	33	50,00 %
Hohe Intelligenz 110 - 117	3	8	5	16,13 %
Sehr hohe Intelligenz 118 - 126	2	6	4	6,72 %
Extrem hohe Intelligenz ab 127	-	-	-	2,2 %
Insgesamt:	35	100	67	100,00 %

Intelligenzniveau der nicht-gestillten Kinder

Klassifizierung und IQ-Grenzen	Fall-zahl	% der Nicht-Gestillten	% der Gesamtklientel	Proz. Anteil in der Normalbevölkerung
Extrem niedrige Intelligenz 62 und weniger	2	12	4	2,2 %
Sehr niedrige Intelligenz 63 - 78	6	35	11	6,72 %
Niedrige Intelligenz 79 - 90	5	29	10	16,13 %
Durchschnittl. Intelligenz 91 - 109	4	24	8	50,00 %
Hohe Intelligenz 110 - 117	-	-	-	16,13 %
Sehr hohe Intelligenz 118 - 126	-	-	-	6,72 %
Extrem hohe Intelligenz ab 127	-	-	-	2,2 %
Insgesamt:	17	100	33	100,00 %

(Die Prozentzahlen sind auf ganze Zahlen auf- oder abgerundet)
Obwohl durch die sehr geringe Fallzahl eine Prozentberechnung

nicht zulässig erscheint, ist sie durchgeführt worden, um einen Vergleich der 2 Gruppen GESTILLT/NICHT-GESTILLT mit dem Normalkollektiv zu ermöglichen.

V. DISKUSSION

In dieser Studie wurden 52 Kinder mit connatalen Hypo- und Athyreosen auf Ihre Intelligenz untersucht.

40 weibliche und 12 männliche Patienten sind in die Untersuchung einbezogen. Das entspricht einem Geschlechtsverhältnis von etwa 3 : 1. Es bestätigt die Angaben anderer Literaturberichte, daß bei connatalen Hypothyreosen ein klares Übergewicht der Mädchen über die Knaben, meist in einem Verhältnis von 2 :1 oder 3 : 1, besteht (18).
35 Kinder wurden durchschnittlich 8 Wochen lang gestillt.
17 Kinder erhielten nur künstliche Babynahrung verabreicht.

Bemerkenswert erscheint, daß in dieser Studie bei den gestillten Kindern nur 4 x die Diagnose mit 3 Monaten oder früher gestellt wurde. Im Gegensatz dazu wurden 9 nicht-gestillte Neugeborene bis zum 3. Lebensmonat diagnostiziert. In Prozentzahlen bedeutet das: 53 % der nicht-gestillten Babys wurden vor dem 3. Lebensmonat diagnostiziert aber nur 11 % der gestillten. Die Untersuchungsergebnisse von Tenore (1978), die besagen, daß Stillen die Diagnosestellung verzögert, werden bestätigt. Der CHI-Quadrat-Test 4 auf Seite 47 belegt diesen Zusammenhang statistisch ebenso wie die Korrelationsberechnung auf Seite 48. Offensichtlich liefert die menschliche Muttermilch genügend Thyroxin, um die klinischen Symptome zu maskieren und auf diese Weise die Diagnose zu verzögern.

Im CHI-Quadrat-Test 1, in dem alle Patienten ohne Unterscheidung der klinischen Schweregrade erfaßt sind, wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Intelligenzquotienten der 2 Vergleichsgruppen - gestillt/nicht-gestillt - gefunden. Gestillte hypothyreote Kinder sind im Durchschnitt intelligenter als ihre nicht-gestillten Leidensgenossen.

Auch die Abbildungen 1 und 2 zeigen graphisch eindeutig, daß gestillte Kinder wesentlich mehr Chancen haben eine normale Intelligenz zu erreichen als jene, die nicht in den Genuß der Muttermilch kommen.

Um die Aussage noch mehr präzisieren zu können, fanden in den 2 anderen statistischen Berechnungen nur schwere Hypothyreosen Berücksichtigung. Da anzunehmen ist, daß klinisch leichtere Hypothyreose-Formen noch mehr funktionierendes Schilddrüsenparenchym, sei es an orthotoper oder ektoper Stelle, besitzen, haben diese eine größere Eigenproduktion an Schilddrüsenhormonen. Auch ohne Muttermilch hätten diese Kinder bessere Chancen in der Hirn- und Intelligenzentwicklung. Der Unterschied dieser beiden Kollektive mit 29 Probanden mit schweren Krankheitsbildern ist, was die intellektuelle Leistungsfähigkeit betrifft, zwar nicht mehr so frappant wie im Test 1, jedoch immerhin statistisch auffällig. Ein weiterer Vierfelder-CHI-Quadrat-Test, in den ebenfalls nur klinisch schwere Fälle aufgenommen wurden, zeigt, daß sogar eine Stillzeit von 2 Wochen die Intelligenz günstig beeinflussen kann.

Der Versuch einen statistisch signifikanten Unterschied in der Intelligenzentwicklung der beiden Kontrollgruppen durch andere gängige statistische Verfahren zu erhalten, zeigt die Problematik der ganzen Untersuchung. Die multiple Korrelationsberechnung auf Seite 49 beweist zwar, daß ein Zusammenhang zwischen Intelligenzquotient, Stillzeit und Diagnosealter besteht, jedoch eine partielle Korrelationsberechnung, in der nur 2 Komponenten miteinander verglichen werden, bringt zum Teil Fehlaussagen. Die Ursachen sind darin zu suchen, daß viele Faktoren die zeitliche Manifestation der Hypothyreose und die Intelligenzentwicklung beeinflussen und nur eine Gesamtbetrachtung, die die Wechselwirkungen aller Einflüsse berücksichtigt, vor unrichtigen Aussagen schützt.

Bei dieser Studie ist kritisch zu vermerken, daß die multifaktoriellen Einflußmöglichkeiten auf die Intelligenzentwicklung retrospektiv nicht mehr exakt erruiert werden konnten. Eine retrograde Studie kann nicht wie eine prospektive geplant werden, sondern geht von vorhandenem Material aus. Sie hat den Vorteil, daß sie schneller und mit weniger Aufwand durchgeführt werden kann, jedoch sind die vorhandenen Informationen im allgemeinen lückenhaft. Einige Punkte, die aus diesem Grunde nicht berücksichtigt werden konnten, werden nachfolgend kurz zur Kritik angeführt.

Die beiden Vergleichsgruppen sollten anzahlmäßig ungefähr gleich groß sein. In dieser Studie war das Verhältnis der beiden Gruppen etwa 2:1.

Die Patientenmenge war, obwohl das Einzugsgebiet der Kinderklinik relativ groß ist, für viele statistische Verfahren zu klein.

Jedes hypothyreote Kind müßte unter genau festgelegten Kautelen auf den klinischen Schweregrad seiner Erkrankung hin geprüft und eingestuft werden. Nur auf diese Weise wäre ein vernünftiger Vergleich zwischen Kindern fast gleicher Krankheitsschwere möglich. Beim Krankengut dieser Untersuchung waren jedoch nur teilweise Hormonbestimmungen vor Therapiebeginn in den Krankengeschichten zu finden. Viele Kinder wurden nach bestimmten Symptomen auf Verdacht hin behandelt und erst später bewies ein Auslaßversuch die Richtigkeit der Diagnose.

Retrospektiv ist nicht mehr feststellbar wie suffizient das Stillen war. Die Schilddrüsenhormonkonzentration in der Muttermilch ist vielen Faktoren unterworfen, wird bei jeder Frau verschieden sein und auch im Laufe des Lebens variieren. Wollten wir nachträglich bei einer Mutter, die ein Geschwisterkind stillt, den Hormongehalt der Milch überprüfen, so könnten wir nicht mehr mit Sicherheit auf die früheren Hormonkonzen-

trationen schließen. Auch wenn wir jeden Tag bei einer Mutter den Hormongehalt der Milch feststellen könnten, so wäre es dennoch nicht möglich mit letzter Genauigkeit zu berechnen, wieviel das Kind trinkt und verwertet.

Ein weiteres Kriterium, das in einer prospektiv geplanten Arbeit beachtenswert wäre, ist eine gesunde Kontrollgruppe. So weit in Erfahrung zu bringen war, ist noch nie der Einfluß des Stillens auf die Intelligenz gesunder Kinder überprüft worden. Es ist nicht auszuschließen, daß durch den Stillakt, der mehr mütterliche Zuwendung, Wärme und Geborgenheitsgefühl vermittelt, das menschliche Neugeborene eine bessere Hirnreifung und Intelligenzentwicklung erfahren könnte. In diesem hypothetischen Fall wäre das Thyroxin der Muttermilch für die verbesserten intellektuellen Leistungen nicht allein verantwortlich.

Da die biologischen Vorgänge zu komplex sind und außerdem mehr oder weniger präzise Informationen fehlen, um allein mit statistischen Verfahren befriedigende Ergebnisse zu erhalten, möchte ich mit einer deskriptiven Darstellung die Diskussion ergänzen.

Bezugnehmend auf die Tabelle 1, Seite 42, zeigt sich, daß die Kinder, die ausreichend lange mit Muttermilch ernährt wurden und zudem eine frühe Substitutionstherapie erhalten hatten, den mit Abstand besten Intelligenzdurchschnitt erreichten. Ohne Ausnahme entwickelte sich bei allen Kindern dieser Gruppe eine normale Intelligenz. Sogar bei einem Kind (48) mit besonders schwer ausgeprägter Schilddrüsenunterfunktion konnte die 6wöchige Stillzeit und Therapie ab 3. Monat geistigen Schaden verhindern.
Bei 2 Patienten (Nr. 5 und 28) scheint der hohe Bildungsgrad der Eltern nicht ohne Bedeutung gewesen zu sein. Trotz postnataler Asphyxie und Cerebralparese (große Sprachschwierigkeiten) konnte sich im Fall 28 eine normale Intelligenz entwickeln.

Offenbar scheint auch ein hoher familiärer IQ bessere Ergebnisse zu bringen (H. Andersen, 1975). Radwin et al, 1949, konstatierten, daß ein Kind bei höherem Sozialstatus besser gefördert wird und mehr Spezialtraining erhält,aber das geistige Potential sicherlich unverändert bleibt.

Auffallend ist der intellektuelle Leistungsabfall auf einen durchschnittlichen IQ von 89 bei Diagnosestellung zwischen 3. und 6. Lebensmonat. Allerdings liegt die durchschnittliche Stilldauer nur knapp über einem Monat. Die Periode zwischen Beendigung der Brustnahrung und Therapiebeginn beträgt 2 1/2 bis 4 Monate; eine nicht unerhebliche Zeit, wenn die Hirnreifungsphase noch nicht abgeschlossen ist. Nur 2 Patienten, die die längsten Stillzeiten in dieser Gruppe hatten, konnten einen normalen IQ erarbeiten. Bei den anderen Kindern muß auch angemerkt werden, daß das Stillen zum Teil sehr insuffizient war. Entweder wurde alles erbrochen oder die Fütterung gestaltete sich schwierig. Im Fall 34 ist der niedrige IQ sicherlich durch einen perinatalen Hirnschaden mitbedingt (Ballonierung der Sella, Stauungspapille, Mikrozephalie).

Gestillte Kinder, die zwischen 6. Lebensmonat und 2. Lebensjahr die erste Therapie erhielten, hatten nach der Geburt und in der Neugeborenenperiode im allgemeinen nur unspezifische Symptome. Erst im Laufe der Monate entwickelten sich in einigen Fällen schwerste Hypothyreosebilder. Es gibt keine einschneidenden Intelligenzunterschiede, ob nun im 6. Lebensmonat oder im 2. Lebensjahr mit der Behandlung begonnen wurde.

Als Beispiel soll hier Fall 22 angeführt werden:

> Das Kind war unauffällig und lachte bereits vor der 6. Lebenswoche. Nur die um 1 Monat verlängerte Schwangerschaftsdauer hätte Verdacht erwecken können. Im Alter von 6 Monaten wurde das kleine Mädchen plötzlich zunehmend verschleimt und durch Bildung hypothyreoter Merkmale auffällig.

Das Kind besaß eine Zungengrundstruma. Es erhielt 2 Wochen Muttermilch.

Offensichtlich konnten hier eine verstärkt stimulierte Zungengrundstruma und das Thyroxin der Muttermilch den Hormonbedarf in den ersten Lebensmonaten decken. Das Mädchen erreichte mit einem IQ von 92 knapp den Normalbereich des Bevölkerungsdurchschnitts. Eine längere Stillzeit wäre sicher von Vorteil gewesen.
Der günstige Effekt einer langen Brustnahrung ist z. B. im Fall 35 unverkennbar. Das Kind wurde 16 Wochen lang gestillt und konnte einen Intelligenzquotienten von 104 erarbeiten. Es hatte eine sehr schwere Hypothyreose, denn bei Diagnosestellung im Alter von fast 2 Jahren waren viele typische Hypothyreosemerkmale vorhanden. Wann sich diese Symptome nach der Stillperiode so stark entwickelten, konnte leider nicht mehr festgestellt werden.
2 Kinder dieser Gruppe (10 und 42) bleiben mit ihren intellektuellen Leistungen im niederen Intelligenzbereich. Hier muß ein Hirnschaden angenommen werden, der sich bereits intrauterin oder auch postnatal durch Schilddrüsenhormonmangel entwickelt haben könnte. Bei einem Kind (42) konnte sicherlich mit der Muttermilch nicht ausreichend Hormon zugeführt werden. Während der 6wöchigen Stillzeit mußte immer beigefüttert werden, da die Mutter zu wenig Milch sezernieren konnte.

Wenn wir nun vergleichend zu den oben diskutierten Fällen die Gruppe der Nicht-Gestillten betrachten, so ist festzustellen, daß hier kein Kind einen Intelligenzquotienten über 100 erreichte. Bei den Kindern, die keine Brustnahrung erhielten, ist in allen Gruppen, gleich ob die Diagnose vor dem 3. Monat, bis zu 2 Jahren oder später gestellt wurde, nur eine niedrige Intelligenz, etwa ϕIQ 80, zu verzeichnen. (siehe auch Tabelle 2)
Ein Hirnschaden, der intrauterin und oder postnatal durch Thyroxinmangel oder beim Geburtsvorgang durch Traumen oder Sauerstoffmangel entstanden ist, muß bei den Patienten angenommen werden, die nur einen IQ zwischen 44 und 63 erreichten.
Es wird auch in den Krankengeschichten dieser Patienten von Geburtsasphyxie und Nabelschnurumschlingung gesprochen.

Bei dem extrem niedrigen IQ von 44 (P.Nr. 15) müssen nicht nur ein intrauteriner Cerebralschaden sondern auch außerordentlich ungünstige Milieuverhältnisse diskutiert werden. (Vater unbekannt, Mutter niedriger Bildungsstand, Kind wird häufig geschlagen.)

Andersen (1): "Schlechte sozioökonomische Hintergründe haben einen negativen Einfluß auf die mentale Prognose bei congenitaler Hypothyreose."

Nicht-gestillte Kinder, die intrauterin wahrscheinlich keine Schäden erlitten hatten und sehr früh therapiert wurden, konnten eine normale Intelligenz erreichen. Beispiele hierfür sind die Fälle 18 und 26, die ab der 7. und 9. Lebenswoche die erste Therapie erhielten. Alle anderen nicht-gestillten Kinder haben, obwohl die Diagnose bis zum 3. Lebensmonat gestellt wurde und auch leichtere klinische Formen enthalten sind, eine Minderbegabung zur Folge, die eine Einschulung in eine Normalschule nicht mehr wünschenswert erscheinen läßt. Eine normale Intelligenz ist aber auch bei späterer Diagnosestellung erreichbar, wenn es sich um Hypothyreosen handelt, die in der empfindlichsten Zeit der Hirnreifungsperiode noch einigermaßen kompensiert werden konnten. Hier sei der Fall 45 erwähnt, bei dem sich erst ab 3. Lebensjahr Wachstumsstörungen einstellten.
Bessere Aussichten haben Patienten mit allmählich schleichendem Symptombeginn während des 1. oder 2. Lebensjahres, der sich vor allem in Wachstumsstörungen äußert (Wilkins 1965).

Bei einem Kind (19) konnte, obwohl es mit einem halben Jahr erstmals Substitutionstherapie erhielt, ein Intelligenzquotient knapp am Normalbereich festgestellt werden. Szintigraphisch stellte sich bei diesem Kind in der Gegend des Zungengrundes eine Aktivitätsanreicherung dar. Vielleicht konnte diese dystope Drüse schwerere Schäden verhindern helfen.
Bei großer ektopischer Schilddrüse ist es möglich, daß der aktive Schilddrüsenteil durch maximale TSH-Stimulation den Hormonbedarf

in der ersten Zeit noch decken kann und erst nach dem 2. Lebensjahr dekompensiert und keine irreversiblen cerebralen Störungen verursacht werden (31/49).

Betrachten wir die Ergebnisse der gestillten Patienten, die erst nach dem 2. Lebensjahr diagnostiziert wurden. Der durchschnittliche Intelligenzquotient dieser Gruppe beträgt ohne den Extremfall 14, der später genau erörtert wird, 98.
Es ist der zweitbeste Intelligenzdurchschnitt der Untersuchung. Nur die gestillten Kinder, die vor dem 3. Lebensmonat therapiert wurden, haben bessere Leistungen.
Bei diesen spät entdeckten Schilddrüsenunterfunktionen ist die Symptombildung meist verzögert aufgetreten. Oft sind die Patienten nur aufgrund von Langsamkeit und Wachstumsdefizit auffällig geworden.
In dieser Gruppe ist der Fall 7 noch besonders erwähnenswert. Eine 1 1/2 jährige Stillzeit konnte hier nicht nur geistigen Schaden verhindern, sondern auch das Knochenkernalter beschleunigen. Das Handwurzelknochenalter entsprach bei der Diagnose mit 8 1/2 Jahren dem eines 1 1/2 jährigen Kindes.
Tenore: Das Knochenalter zur Zeit der Diagnose neigte dazu, mit dem Alter übereinzustimmen, mit welchem mit der Brustnahrung aufgehört wurde.

Anschließend wird versucht 2 besondere Fälle detailiert darzustellen und zu erörtern.

1. Beschreibung von Fall 14:

Normale, rechtzeitige Geburt,
2. Kind,
Geburtsgewicht: 3750 g
Geburtslänge: 48 cm
Ikterus neonatorum prolongatus, Obstipation, frühe Abstillung wegen Agalaktie (knapp 14 Tage), 3 1/2 Jahre lang tägliches Erbrechen,

Nach Ansetzen einer Thybonbehandlung im Alter von 4 Jahren sistierte das Erbrechen. Die Thybonbehandlung wurde allerdings mit größeren Pausen und sehr insuffizient durchgeführt. Mit 5 Jahren erfolgte zusätzliche Jodtherapie, die das Wachstum etwas ankurbelte. Sprachliche und statomotorische Entwicklung waren retardiert (Laufen mit 3 Jahren, 1. Worte mit 4 Jahren).

Der 8 1/2 jährige Knabe hat die Größe eines 1 3/4 jährigen Kindes. Das Knochenalter beträgt zu dieser Zeit 20 Monate. Das Kind weist außerdem eine teigige Haut, proportionierten Kleinwuchs, stampfenden Gang und ein erniedrigtes PBJ (2,2µg%) auf.

Die Szintigraphie zeigt eine deutlich verkleinerte, am linken Lappen vermutlich aplastische Schilddrüse, die auf TSH nur leicht anspricht. Der Test mit Wachstumshormon (gemessen wird die Stickstoffeinsparung unter STH-Gabe) ergibt eine Einsparung von mehr als 30 % Stickstoff. Dies wird als pathognomisch für einen hypophysär bedingten Minderwuchs, also einen echten STH-Mangel angesehen.

Der Junge erhält, er ist nun 9 Jahre alt, alle 2 Wochen STH gespritzt und eine Novothyral-Medikation gegen den Schilddrüsenhormon-Mangel. Das Knochenalter nimmt sehr viel schneller als das Längenalter zu. Die Pubertät setzt regelrecht ein.

Zur Intelligenztestung erscheint ein etwas übergewichtiger, knapp 20 jähriger Mann mit der Endgröße von 122 cm. Er zeigt ein clownartiges Wesen und schaut bei jeder Frage seinen Vater an, der die unverständlichen Laute und die Zeichensprache des Sohnes übersetzt. Der junge Mann ist fast unfähig ein paar Buchstaben zu schreiben und malt einen Baum in typisch kleinkindhafter Gestalt auf den Testbogen.

Das IQ-Ergebnis von 45 weist auf eine starke geistige Retardierung hin. Der Mann hat aller Wahrscheinlichkeit bereits im fetalen intrauterinen Stadium an starkem Thyroxinmangel gelitten. Die Szintigraphie beweist eine schwere Schilddrüsenunterfunktion und zusätzlich besteht ein hypophysärer Minderwuchs.

Die Geburtslänge von 48 cm liegt trotzdem im Normalbereich. Das läßt vermuten, daß das intrauterine Wachstum Schilddrüsenhormonunabhängig ist (7).

Die kurze und wegen der Agalaktie wahrscheinlich auch insuffiziente Stillzeit konnte durch das zusätzliche tägliche Erbrechen das Kind nicht mit genügend Hormon in der postnatalen Zeit versorgen. Die Substitutionstherapie setzte ebenfalls viel zu spät ein, wenn man annimmt, daß der Myelinisierungsprozess Ende des 2. Lebensjahres abgeschlossen ist.

Es stellt sich hier die Frage, ob in diesem Fall selbst sofortige postnatale Therapie Erfolg gehabt hätte.
Lt. Smith et al (1957) wird intrauteriner Mangel an Schilddrüsenhormon von typischem Kretinismus gefolgt, mit einer sehr schlechten Prognose in Bezug auf die geistige Entwicklung.

2. Auszug aus der Anamnese eines klassischen Myxödems (Pat. 31)

3tes eheliches Kind, rechtzeitige Geburt,
Geburtsgewicht: 3200 g
Lt. Aussage der Mutter wurde der Säugling 4 Wochen lang gestillt (die Angaben differieren in den verschiedenen Unterlagen).

Im 5. Lebensmonat wird bei dem Kleinkind die Diagnose "Klassisches Myxödem bei völlig fehlender Schilddrüse" gestellt.

"Etwas kleiner, blasser Säugling mit dicker, den ganzen Mund ausfüllenden und noch weit heraushängender Zunge, an der das Kleine fast erstickt, mit faltigem, teigig-ödematösem Gesicht, kleiner stumper Nase, niedriger Stirn, kleinen knorpelarmen Ohren, mit großem aufgeblähtem Bauch und kirschgroßem Nabelbruch mit schon jetzt auffallenden kurzen Extremitäten. Liegt auffallend bewegungsarm da, schnappt mühsam nach Luft, schnieft und röchelt und grunzt mit tiefer Stimme. Während der Untersuchung Erstickungsanfall mit Blauwerden, Verkrümmen und nach Luft Ringen. Haare dünn, kurz und spärlich. Haut dünn, trocken, auch an Hand- und Fußflächen. An den Oberschenkeln leichtes Ödem. Kalte, etwas bläuliche Extremitäten, große Fontanelle 2 x 2 cm, kleine Fontanelle fingerkuppengroß.
Sämtliche Nähte, Sagittalnaht bis in die Mitte des Stirnbeins noch offen aber nicht klaffend. Verlegte Nasenatmung.
Um den normalen Sitz der nicht vorhandenen Schilddrüse starkes, hochgradig gestautes Venengeflecht, axillares Paket von linsengroßen Drüsen. Neben dem Nabelbruch 1 cm höher eine bohnengrosse Supraumbilicalhernie."

Außerdem werden eine leichte Bradykardie, Obstipation, normochrome hypoplastische Anämie, Hypoproteinämie und Hypercholesterinämie erwähnt. Es wird von einem glänzenden Therapieerfolg berichtet. Die Schilddrüsenhormonmedikation brachte rasch ein Verschwinden fast sämtlicher Symptome und es kam zur schnellen Entwicklung von Knochenkernen.
Außerdem wurde immer wieder vermerkt, daß die Patientin die Schilddrüsenhormonmedikation oft unregelmäßig eingenommen und manchmal abgesetzt habe.

Die 27 jährige Frau erarbeitete einen IQ von 74.
Nach Ansicht der behandelnden Ärzte ist der geistige Rückstand mit Sicherheit auf die späte Diagnose und Therapie zurückzuführen.

Hier stellt sich die Frage, ob das Baby in den ersten 4 Wochen postnatal ausreichend Muttermilch erhalten hatte. Schon die unterschiedlichen Angaben über die Dauer der Stillzeit machen keinen zuverlässigen Eindruck. Wenn das Kind, wie die Mutter berichtet, von Anfang an auffällig war, nur minimale Nahrung aufnahm und den größten Teil wieder spuckte, dann kann der Stilleffekt ohnehin vergessen werden.

Schlußbetrachtung:

Die geistige Entwicklung war bei den mit Muttermilch ernährten Kindern zufriedenstellender, als bei den nichtgestillten Kindern, die aber im gleichen Alter diagnostiziert worden waren. Optimale Behandlungsergebnisse wurden erzielt, wenn eine ausreichend lange Stillzeit mit früher Therapie, möglichst vor dem 3. Monat, gekoppelt war. Annehmbare intellektuelle Leistungen brachten auch Kinder beider Gruppen, wenn die Hypothyreose nach dem 2. Lebensjahr schleichend begonnen hatte. War die Schilddrüse bereits vorgeburtlich in ihrer Funktion eingeschränkt und hatte die Hirnentwicklung schon irreversible Schäden erlitten, konnte Stillen die intelltektuelle Entwicklung nicht mehr wesentlich beeinflussen.
Das Ergebnis war auch besser, wenn noch eine stimulierbare Restdrüse bestand. Hier muß auf eine Parallel-Arbeit hingewiesen werden, in der der Einfluß des Stillens auf die geistige Entwicklung von Kindern mit angeborener oder im Kindesalter erworbener hypothyreoter Struma geprüft worden war (6). Im Gegensatz zu dieser Arbeit, konnte bei Kindern mit hypothyreoter Struma kein Intelligenzunterschied festgestellt werden, ob nun gestillt worden war oder nicht. Offensichtlich kann ein mit TSH stark stimuliertes vermehrtes Schilddrüsenparenchym ausreichend Hormon zur Verfügung stellen.

Auf Grund der Resultate dieser Studie ist den Müttern unbedingt zu empfehlen, ihre Neugeborenen so lange wie möglich zu stillen.
Aber nicht nur diese Gesichtspunkte sollten die Mütter überzeugen, das unmodern gewordene Stillen wieder einzuführen. Muttermilch ist die beste und natürlichste Ernährung und ihre chemische Beschaffenheit und Zusammensetzung ist ge-

nau auf die speziellen Bedürfnisse des menschlichen Säuglings ausgerichtet. Ihre zahlreichen Enzyme, Bioaktivatoren und Immunstoffe gewähren dem Säugling Schutz und fördern die gesunde Entwicklung. Gleichermaßen fördert Stillen die Mutter-Kind-Beziehung - die seelische Entwicklung des Kindes - vermittelt Wärme, Nähe und Geborgenheitsgefühl.

Man kann jedoch auch das Gegenargument bringen, daß Stillen die Symptomausprägung der Hypothyreose maskiert und auf diese Weise die Diagnose verzögert. Ebenso ist die Frage offen, ob trotz Verschwinden oder nicht Erscheinen von Hypothyreose-Merkmalen Muttermilch genügend Hormon für die Hirnentwicklung bereitstellen kann.
- Das Kind ist ein halbes Genie geworden, wäre es ohne die Erkrankung ein ganzes ?? -

Da eine gewisse Unsicherheit über die Suffizienz des Stillens besteht und eine Diagnoseverzögerung durch Stillen evtl. nicht ohne intellektuellen Nachteil ist, sollte man die allgemeine Einführung eines Neugeborenen-Hypothyreose-Screening befürworten.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

1. Untersucht wurde der Einfluß des Stillens auf die geistige Entwicklung von Kindern mit congenitaler Hypo- oder Athyreose.

2. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden 52 Fälle berücksichtigt, die sich in 2 Stichproben mit 35 gestillten und 17 nicht-gestillten Probanden gliedern.

3. Die Intelligenzquotienten wurden mit 3 Intelligenztests aus der Hamburg-Wechsler-Reihe (HAWIE, HAWIK und HAWIVA) ermittelt, da es zur Zeit noch kein befriedigendes Testverfahren gibt, das vom Kleinkindalter bis zur Adoleszenz angewendet werden kann.

4. Die Ergebnisse wurden statistisch mit CHI-Quadrat-Testen sowie graphisch und deskriptiv dargestellt.

5. Es wurde an dem Patientenmaterial dieser Studie bewiesen, daß gestillte Kinder mit congenitaler Hypothyreose im Vergleich zu den nicht-gestillten Erkrankten bessere Chancen haben, eine normale Intelligenz zu entwickeln.

6. Ebenso wurde gezeigt, daß Stillen und frühe Diagnose, möglichst vor dem 3. Lebensmonat, die optimalen intellektuellen Ergebnisse bringen.

7. Stillen verzögert die Symptombildung und damit auch die frühe Diagnosestellung.

Anhang: Tabelle 3

Patienten-Nr.	Geschlecht	Diagnosealter	Stillzeit Wochen	Intelligenzquotient	Alter bei Testdurchführung Jahre/Monate	Klinischer Schweregrad	Sonstige Bemerkungen
1	♀	10 Jahre	-----	86	19 J. 8 M.	L	
2	♀	6 Monate	1,5 Wo.	89	10 J. 1 M.	L	Kurztest
3	♂	14 J.6 Mon.	12 Wo.	87	20 J. 6 M.	S	
4	♀	15 J.9 Mon.	4 Wo.	93	22 J. 2 M.	L	
5	♀	3 Monate	8 Wo.	126	12 Jahre	M	
6	♀	8 Monate	1 Wo.	107	17 Jahre	S	
7	♀	8 J.6 Mon.	78 Wo.	105	16 J.10 M.	S	
8	♀	9 J.3 Mon.	8 Wo.	95	17 J. 2 M.	S	
9	♀	1 J.2 Mon.	3 Wo.	102	7 J. 9 M.	S	Kurztest
10	♀	1 J.9 Mon.	7 Wo.	86	15 J. 5 M.	M	
11	♂	6 Wochen	----	63	11 J. 8 M.	S	
12	♀	8 1/2 Mon.	----	70	6 Jahre	S	
13	♀	1 Jahr	3 Wo.	84	10 Jahre	S	
14	♂	4 Jahre	2 Wo.	45	19 Jahre	S	
15	♀	3 J.8 Mon.	----	44	6 J. 1 M.	S	
16	♂	6 Monate	----	53	10 J. 7 M.	S	
17	♂	3 Monate	----	86	6 J. 2 M.	S	Kurztest
18	♀	7 Wochen	----	97	15 Jahre	S	
19	♀	6 Monate	----	90	9 J. 9 M.	S	
20	♀	2 Monate	----	68	13 J. 2 M.	S	
21	♀	7 J.6 Mon.	3 Wo.	86	11 J. 6 M.	M	
22	♀	8 Monate	2 Wo.	93	11 J. 2 M.	S	
23	♀	5 Monate	8 Wo.	101	16 J. 1 M.	M	
24	♂	12 J.10 M.	12 Wo.	100	17 J. 9 M.	L	
25	♀	3 Monate	----	75	8 J. 7 M.	L	
26	♀	9 Wochen	----	95	13 J. 3 M.	M	
27	♀	1 Jahr	----	99	6 J. 8 M.	S	
28	♀	10 Wochen	8 Wo.	102	7 J. 2 M.	M	
29	♂	8 Wochen	4 Wo.	110	10 J. 3 M.	M	
30	♀	3 Monate	----	65	11 J.11 M.	S	
31	♀	5 Monate	4 Wo.	74	27 J. 6 M.	S	
32	♀	3 Monate	----	89	8 J. 5 M.	L	
33	♀	3 Monate	----	77	7 J. 4 M.	S	
34	♀	4 Monate	3 Wo.	81	9 J. 2 M.	S	
35	♀	1 J.10 M.	16 Wo.	104	13 J. 2 M.	S	

Patienten-Nr.	Geschlecht	Diagnosealter	Stillzeit	Intelligenzquotient	Alter bei Testdurchführung	Klinischer Schweregrad	Sonstige Bemerkungen
36	♀	5 J.3 Mon.	8 Wo.	98	12 J.7 M.	S	
37	♂	1 J.10 M.	----	86	4,5 J.	S	
38	♀	5 Monate	4 Wo.	83	6 J.11 M.	M	
39	♀	6 J. 9 M.	3 Wo.	110	16 J.3 M.	M	
40	♀	5 J. 9 M.	6,5 Wo.	97	11 J.11 M.	M	
41	♀	1 J.10 M.	4,5 Wo.	91	11 J. 7 M.	S	
42	♂	16 Monate	6 Wo.	83	12 J. 4 M.	S	
43	♀	11 J.11 M.	12 Wo.	85	19 J. 3 M.	M	
44	♀	5 Monate	6 Wo.	107	11 J. 4 M.	M	
45	♀	8 J. 2 M.	----	98	17 Jahre	L	
46	♀	7 Jahre	5 Wo.	89	13 J. 3 M.	M	
47	♂	7,5 Jahre	3 Wo.	109	13 J. 1 M.	L	
48	♂	3 Monate	6 Wo.	111	10 J. 8 M.	S	
49	♀	1 1/2 J.	6 Wo.u. 2 Wo.mit Beifüttern	92	16 J.10 M.	S	
50	♂	13 J. 2 M.	4 Wo.	109	16 J. 7 M.	L	
51	♀	8 J. 1 M.	8 Wo.	126	10 J.	L	
52	♀	4 Jahre	8 Wo.	83	12 J. 4 M.	S	

Erklärungen zu Tabelle 2:
S = schwere Hypothyreose
M = mittlerer Schweregrad
L = leichte Hypothyreose

Aus organisatorischen Gründen konnte in 3 Fällen nur die Kurztestform des HAWIK angewendet werden. Für die Kurztestform wurden aus dem HAWIK die Subtests Allgemeines Wissen (AW), Bilderordnen (BO), Gemeinsamkeitenfinden (GF) und Mosaiktest (MT) verwendet.
Der Gesamt-IQ' wurde über eine multiple Regressionsgleichung berechnet: $\text{Gesamt-IQ}' = 33{,}05 + 1{,}835\ x_{AW} + 1{,}354\ x_{GF} + 1{,}406\ x_{BO} + 1{,}663\ x_{MT}$

Die Wertepunkte für die verwendeten Untertests wurden in der üblichen Weise für jede Altersstufe in den Tabellen des HAWIK-Handbuches (HARDESTY & PRIESTER, 1956) nachgeschlagen.

D A N K S A G U N G

Herrn Prof. Dr. Butenandt danke ich an dieser Stelle herzlich für die freundliche Überlassung des Themas.
Vielen Dank schulde ich auch den Psychologen der Hauner'schen Kinderklinik für die Bereitstellung von Testmaterial und Räumen.
Herzlicher Dank gebührt der EDV-Zentrale der Medizinischen Klinik, dem ISB in Großhadern, einer Komilitonin und meinem Onkel für Ihre tatkräftige Unterstützung.

Nicht zu vergessen sind die kleinen und großen Patienten, denn ohne sie wäre die Arbeit nicht durchführbar gewesen.

Literaturverzeichnis

1. Andersen, H. J.: Nongoitrous hypothyroidism
In Gardner (Ed.)
Endocrine and Genetic Diseases of Childhood and Adolescence, W.B. Sounders Company, Philadelphia, 1975, (238 - 259)

2. Andersen, H. J.: Studies of hypothyroidism in children
Dissertation, Copenhagen 1960, Acta Paediatrica 50, Suppl. 125, 1961,

3. Barrnett, R. J.: (1948) Quoted in: Pincus, G. & Thimann, K.V., ed. The hormones: physiology, chemistry and applications, vol. 2, p. 235, Academic Press, New York

4. Bleuler, E.: Die Oligophrenien (angeborene und früh erworbene Schwachsinnszustände). In: Lehrbuch der Psychiatrie 8. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1949, S. 410 - 431

5. Blizzard, R. M., Chandler, R. W., Landing, B. H., Pettit, M. D., West, C. D.: Maternal autoimmunization as a probable cause of athyrotic cretinism
New Eng. J. Med., 263:327, 1960

6. Böhm, V.: Einfluß des Stillens auf die geistige Entwicklung von Kindern mit angeborener oder im Kindesalter erworbener hypothyreoter Struma
Inaug. Dissertation, München 1979 - 1980

7. Brasel, J. A., Boyd, D. B.: Influence of thyroid hormone on fetal brain, growth and development
In: Perinatal Thyroid Physiology and Disease, ed. by D.A. Fisher and G.N. Burrow, 1975

8. Butenandt, O., Förster, C.: Der Einfluß von Hormonen auf die Entwicklung und Funktion des kindlichen Hirns
Klinische Pädiatrie, 186:477, Heft 6, 1974

9. Butenandt, O., Bellmann, W., Knorr, D.: Hypothyroidism and parameter for its treatment
Internationaler Kongress für Pädiatrie Wien, Österreich, 29.8. - 4.9.1971

10. Collipp, P. J., Kaplan, S. A., Kogut, M. D., Tasen, M., Plachte, F., Schlamm, V., Boyle, D. C., Ling, S. M., Koch, R.: Mental retardation in congenital hypothyroidism: Improuvement with thyroid replacement therapy, Am.J.Ment.Def. 70:432, 1965

11. Bayrs, J. T.: Influence of the thyroid on the central nervous system
Brit. med. Bull. (1960), Heft 16, S. 122 - 127

12. Bayrs, J. T.: Endocrine influence on cerebral development
Arch. de Biologie (Liège), 75, 3 - 4, (1964) S. 529 - 565

13. Bayrs, J. T.: The cerebral cortex of normal and hypothyroid rats
Acta Anat., 25:160, 1955

14. Garrison, F. H.: Introduction to the history of medicine 4th ed. Philadelphia, W.B. Sounders Company, 1929

15. Gesell, A., Amatruda, C. S., Culotta, C. S.: Effect of thyroid therapy on the mental and physical growth of cretinous infants
Am.J.Dis.Child., 52:1117, 1936

16. Gluck, M., Steinhausen, H.-C., Wiebel, J.: Die psychische Entwicklung von Kindern mit Hypothyreose
II. Motorik und psychopathologische Symptome
Mschr. Kinderheilk. 126, 96-99, 1978

17. Goodkind, R. P., Higgins, H. L.: Hypothyroidism in infants and children with reference to ultimate prognosis concerning intelligence and to withdrawal of thyroid therapy as diagnostic measure.
New England J. Med., 224:722, 1941

18. v. Harnack, G.-A.: Schilddrüsenerkrankungen
Mschr. Kinderheilkunde, 121:614, 1973

19. v. Harnack, G.-A.: Kinderheilkunde, 4. Auflage, 1977,
Springer-Verlag Berlin • Heidelberg • New York

20. v. Harnack, G.-A., Wallis, H.: Zur Psychopathologie der Hypothyreose im Kindesalter
Mschr. Kinderheilkunde, 108:373, Heft 8, 1960

21. Hagberg, B., Westphal, O.: Ataxic Syndrome in congenital Hypothyroidism
Acta Pädiat. Scand. 59:323, 1970

22. Hazard, J. B., Smith, D.: The Thyroid
International Academy of Pathology
Monograph by 15 Authors
The Williams & Wilkins Company (1969)
Chapter 13, S. 226 - 235,
from Kenneth, R.C. and Wilson, E.C.

23. Hesch, R.-D.: Screening für Neugeborenen-Hypothyreose?
Dtsch. med. Wschr. 103, S. 811 - 815, (1978)

24. Klein, A. H., Meltzer, S., Kenny, F. M.: Improuved prognosis in congenital hypothyroidism treated before age three months
J. Ped. 81:912, 1972

25. König, M. P.: Die kongenitale Hypothyreose und der endemische Kretinismus
Experimentelle Medizin, Pathologie und Klinik, Band 21, Springer-Verlag 1968

26. Kountz, W. B.: Thyroid function and its possible role in vascular degeneration
Thomas, Springfield, III, (1951)

27. Krawiec, L., Argiz, C.A.G., Gomez, C. J., Pasquini, J. M.: Hormonal regulation of brain development
The effect of neonatal thyroidectomy on myelination in the rat brain
Brain Research, 15:209, 1969

28. Lange, K.: (1944) Amer. J. med. Sci. 208, 5,
Quoted in: Eayrs, J.T. 1960
(Nr. 11 des Literaturverzeichnisses)

29. Lazar, E., Nobel, E.: Zur Prognose des kindlichen Myxoedema Zeitschr. f. Kinderheilk. 38:235, 1922

30. Lowrey, G. H., Aster, R. H., Carr, E. A., Ramon, G., Beierwaltes, W. H. Spafford, N. R.: Early Diagnostic Criteria of Congenital Hypothyroidism A comprehensive study of forty-nine cretins Am.J.Deseases of Children, 96:131, 1958

31. Mäenpää, J.: Congenital hypothyroidism: Aetiological and clinical aspects Arch. Dis. Child. 47:914, 1972

32. Mai, H., Meisner, W., Loebell, H., Jordan, P.: Kurzes Lehrbuch der Kinderheilkunde Augen-, Hals-, Nasen-, Ohren- und Hautkrankheiten J. F. Lehmanns Verlag München 1956

33. Man, E. B., Mermann, A. C., Cooke, R. E.: The development of children with congenital hypothyroidism J. Pediat. 63:926, 1963

34. Meng, W.: Schilddrüsenerkrankungen Gustav Fischer Verlag · Stuttgart 1974 S. 166 - 175

35. Merck: Die Schilddrüse Eine wissenschaftliche Information von Merck, Jan. 78, 3. Ulmer Schilddrüsen-Kolloquium

36. Mies, R., Meesen, D.: Organmanifestationen der Hypothyreose Med. Klin. 72:867, 1977

37. Money, J.: Psychologic studies in hypothyroidism with recommendation for case management Arch. Neurol. Psychiat. 76:296, 1956

38. Oberdisse, K., Klein, E.: Fortschritte der Schilddrüsenforschung Internat. Symposion über Schilddrüse und Jodstoffwechsel am 27. und 28.10.1961 in Düsseldorf, Thieme Verlag Stuttgart 1962

39. v. Pfaundler, M.: Lehrbuch der Kinderheilkunde 10. Auflage, 1930, herausgegeben von E. Feer, Jena, Verlag von Gustav Fischer

40. Potter, G. D., Tong, W., Chaikoff, I. L.: The metabolism of J 131 labelled iodine, thyroxine and triiodothyronine in the mammary gland of the lactating rat
J. Biol. Chem. 234:350, 1959

41. Radwin, L. S., Mechelson, J. P., Berman, A. B., Kramer, B.: Endresults in treatment of congenital hypothyroidism: Follow-up study of physical, mental and behavioral development
Am. J. Dis. Child. 78:821, 1949

42. Raiti, S., Newns, G. H.: Cretinism: Early diagnosis and its relation to mental prognosis
Arch. Dis. Child. 46:692, 1971

43. Reinwein, D., Gertz, H., Hackenberg, K., Ruppertz, E.: Zur Langzeittherapie der Hypothyreose
Deutsche Medizin. Wochenschrift Nr. 7, 96:265, 1971

44. Sack, J., Amado, O., Lunenfeld, B.: Thyroxine concentration in human milk
J. Clin. Endocrinol. Metab. 45:171, 1977

45. Schettler, G.: Innere Medizin, Band 1, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1976, Seite 464

46. Schultz, M. A., Schulte, F. J., Parmelee, A. H.: Schilddrüsenhormon und Hirnentwicklung
Mschr. Kinderheilk. 115:284, 1967

47. Shepard, T. H.: Development of the Thyroid Gland
In Gardner (Ed.)
Endocrine and Genetic Diseases of Childhood and Adolescence, W. B. Saunders Company
Philadelphia, 1975,

48. Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1976

49. Smith, D. W., Blizzard, R. M., Wilkins, L.: The mental prognosis in hypothyroidism of infancy and childhood
Pediatrics 19:1011, 1957

50. Smith, D. W., Popich, G.: Large fontanels in congenital hypothyroidism: A potential clue toward earlier recognition
J. Pediatr., 80:753, 1972

51. Smith, D. W., Klein, A. M., Henderson, J. R., Myrianthopoulos, N. C,: Congenital hypothyroidism - signs and symptoms in the newborn period
The Journal of Pediatrics 87:958, 1975

52. Struwe, F. E., Seseke, G., Kempe, H., Hoffmann, G.: Seltene Form der Hypothyreose bei Geschwistern
Mschr. Kinderheilkunde 117:189, 1969

53. Talbot, N. B., Sobel, E. H., Mc Arthur, J. W., Craxford, J. D.: Functional Endocrinology from Birth through Adolescence
Cambridge, Mass, Harvard University, Press, 1952

54. Teller, W., Homoki, J.: Normale und pathologische Schilddrüsenfunktion in der Perinatalzeit
Fortschr. Med. 90:967, 1972

55. Tenore, A., Parks, J. S., Bongiovanni, A. M.: Relationship of breast feeding to congenital hypothyroidism
In: Recent Progress in Pediatric Endocrinology
Ed.: G. Chiumello and Z. Laron, Academic Press, London 1977
(Seite 213)

56. Valcana, T.: Effect of neonatal Hypothyroidism on the Development of Acetylcholinesterase and Choline Acetyltransferase Activities in the Rat Brain.
Proc. Int. Soc. Psychoneuroendocrinology: Influence of Hormones on the Nervous Syst. Karger, Basel 1971 (S. 174)

57. Wechsler, D.: Die Messung der Intelligenz Erwachsener
herausgegeben vom Psychologischen Institut der Universität Hamburg, Dir. Prof. Dr. Curt Bondy, Hans-Huber-Verlag, 1956

58. Wechsler, D.: HAWIK-Handbuch
Hardesty & Priester, 1956

59. Wechsler, D.: HAWIVA (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für das Vorschulalter)
Verlag Hans Huber, Berlin-Stuttgart 1975

60. Wilkins, L.: The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence
(Third Edition) Springfield, 1965, Publisher Thomas, (S. 114 - 116)

61. Zabransky, S., Richter, R., Hanefeld, F., Weber, B., Helge, H.: Zur Prognose der angeborenen Hypothyreose
Mschr. Kinderheilkunde 123:475, 1975

62. Zondek, H., Michael, M., Kaatz, A.: (1941) Amer. J. med. Sci. 202, 435,
Quoted in: Eayrs, J. T. 1960
(Nr. 11 der Literaturangaben)

L E B E N S L A U F

Am 18. 10. 1949 wurde ich als Tochter des Landwirts Andreas Girg und seiner Ehefrau Maria, geborene Schmid, in Eichelschwang, Gemeinde Oberthingau, geboren.

Von September 1956 bis Juli 1963 besuchte ich die Volksschule in Oberthingau und wechselte dann in die Staatl. Realschule nach Marktoberdorf über. Nach dem Erwerb der Mittleren Reife begann ich eine 2 1/2 jährige Lehrzeit in einem Bauunternehmen in Marktoberdorf, die ich im März 1970 mit dem Kaufmannsgehilfenbrief abschloß. Nach kurzer Bürotätigkeit als Industriekaufmann wechselte ich im September 1971 in das Bayernkolleg in Augsburg über und erwarb dort im März 1974 das Reifezeugnis.

Im Wintersemester 1974 begann ich das Medizinstudium in der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Im August 1976 bestand ich hier das Physikum, im August 1977 den 1. Teil des Staatsexamens, im März 1980 den 2. Teil des Staatsexamens und im Mai 1981 die Ärztliche Prüfung.

München, den 15. Mai 1981 Annemarie Girg